

Thieno[2,3-*c*]-, -[3,2-*c*]- und -[3,4-*c*]- chinolin-4-yl-amine

Synthese und Prüfung auf Wirksamkeit gegen Malaria

Vom Fachbereich für Chemie und Pharmazie
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina
zu Braunschweig

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr.rer.nat.)

genehmigte
Dissertation

von Björn Gabriel
aus Hannover/Nds.

Thieno[2,3-*c*]-, -[3,2-*c*]- und -[3,4-*c*]- chinolin-4-yl-amine

Synthese und Prüfung auf Wirksamkeit gegen Malaria

Vom Fachbereich für Chemie und Pharmazie
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina
zu Braunschweig

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr.rer.nat.)

genehmigte
Dissertation

von Björn Gabriel
aus Hannover/Nds.

| | |
|-------------------------------------|------------------------|
| 1. Referent: | Prof. Dr. K. Görlitzer |
| 2. Referent: | Prof. Dr. C. Kunick |
| eingereicht am: | 15.09.2005 |
| mündliche Prüfung (Disputation) am: | 08.12.2005 |

2005

Vorveröffentlichungen der Dissertation

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung des Fachbereiches für Chemie und Pharmazie, vertreten durch Prof. Dr. K. Görlitzer, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

Publikationen

Görlitzer, K., Gabriel, B., Froberg, P., Wobst, I., Drutkowski, G., Wiesner, J., Jomaa, H. Thieno[2,3-*c*]chinoline – Synthese und biologische Prüfung. Pharmazie 59: 439 – 442 (2004)

Görlitzer, K., Gabriel, B., Jomaa, H., Wiesner, J. Thieno[3,2-*c*]chinolin-4-yl-amine – Synthese und Wirksamkeit gegen Malaria. Pharmazie 61: P 5582 (2006) (im Druck)

Tagungsbeiträge

Gabriel, B., Görlitzer, K., Froberg, P., Drutkowski, G., Wiesner, J., Jomaa, H.: Thieno[2,3-*c*]chinoline – Synthese und biologische Prüfung. (Poster) Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Würzburg (2003).

Gabriel, B., Görlitzer, K., Wiesner, J., Jomaa, H.: Thieno[3,2-*c*]quinolines – synthesis and investigation of activity against malaria. (Poster) Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Regensburg (2004).

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. K. Görlitzer

am Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig.

Für seine großzügige Unterstützung, seine ständige Hilfsbereitschaft sowie für
zahlreiche interessante und anregende Diskussionen danke ich

Herrn Prof. Dr. K. Görlitzer sehr herzlich.

Herrn Professor Dr. C. Kunick gilt mein Dank für die Übernahme des Koreferats.

Für meine Mutter

und

Melani

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| 1. EINLEITUNG | 1 |
| 2. PROBLEMSTELLUNG | 11 |
| 3. THEORETISCHER TEIL | |
| 3.1. Thieno[2,3-<i>c</i>]chinoline | |
| 3.1.1. Darstellung des 3-Iodthiophen-2-carbonsäuremethylesters | 14 |
| 3.1.2. <i>Suzuki</i> -Kupplung | |
| 3.1.2.1. mit 2-Nitrophenylboronsäure | 14 |
| 3.1.2.2. mit 2-Aminophenylboronsäurepinakolester | 20 |
| 3.1.3. Cyclisierung zur Hydroxamsäure | 22 |
| 3.1.4. Cyclisierung zum Lactam | 22 |
| 3.1.5. Darstellung des 4-Chlorthieno[2,3- <i>c</i>]chinolins | 25 |
| 3.1.6. Umsetzung mit <i>N</i> -Nucleophilen | |
| 3.1.6.1. <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ¹ -Diethyl-1,4-pentandiamin | 26 |
| 3.1.6.2. <i>p</i> -Phenol- <i>Mannich</i> -Basen | 27 |
| 3.1.6.3. aliphatische Diamine | 29 |
| 3.2. Thieno[3,2-<i>c</i>]chinoline | |
| 3.2.1. Darstellung des 2-Iodthiophen-3-carbonsäuremethylesters | 32 |
| 3.2.2. <i>Suzuki</i> -Kupplung mit 2-Nitrophenylboronsäure | 32 |
| 3.2.3. Cyclisierung zur Hydroxamsäure | 37 |
| 3.2.4. Cyclisierung zum Lactam | 37 |
| 3.2.5. Darstellung des 4-Chlorthieno[3,2- <i>c</i>]chinolins | 41 |
| 3.2.6. Umsetzung mit <i>N</i> -Nucleophilen | |
| 3.2.6.1. <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ¹ -Diethyl-1,4-pentandiamin | 41 |
| 3.2.6.2. <i>p</i> -Phenol- <i>Mannich</i> -Basen | 41 |
| 3.2.6.3. aliphatische Diamine | 42 |
| 3.2.6.4. <i>m</i> -Aminophenol | 45 |
| 3.2.6.5. <i>m</i> -Phenol- <i>Mannich</i> -Basen | 48 |
| 3.2.6.6. <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ¹ -Diethyl-1,3-propandiamin | 50 |

| | |
|--|-----|
| 3.3. Thieno[3,4-<i>c</i>]quinoline | |
| 3.3.1. Darstellung des 4-Bromthiophen-3-carbonsäuremethylesters | 51 |
| 3.3.2. <i>Suzuki</i> -Kupplung mit 2-Nitrophenylboronsäure | 53 |
| 3.3.3. Cyclisierung zur Hydroxamsäure | 61 |
| 3.3.4. Cyclisierung zum Lactam | 61 |
| 3.3.5. Darstellung des 4-Chlorthieno[3,4- <i>c</i>]quinolins | 64 |
| 3.3.6. Umsetzung mit <i>N</i> -Nucleophilen | |
| 3.3.6.1. <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ¹ -Diethyl-1,4-pentandiamin | 68 |
| 3.3.6.2. <i>p</i> -Phenol- <i>Mannich</i> -Basen | 68 |
| 3.3.6.3. aliphatische Diamine | 69 |
| 3.3.6.4. <i>m</i> -Aminophenol | 71 |
| 3.3.6.5. <i>m</i> -Phenol- <i>Mannich</i> -Basen | 71 |
| 3.3.6.6. <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ¹ -Diethyl-1,3-propandiamin | 72 |
| 3.4. Synthesestrategie für 6<i>H</i>-Benzo[<i>c</i>][2,6]naphthyridin-5-on | 73 |
| 4. PHARMAKOLOGISCHE PRÜFUNG | |
| 4.1. Prüfung auf Lipoxxygenase- und Cyclooxygenase-Hemmung | 82 |
| 4.2. Prüfung auf Wirksamkeit gegen Chloroquin-sensitive und -resistente <i>Plasmodium falciparum</i>-Stämme | 84 |
| 5. ZUSAMMENFASSUNG | 92 |
| 6. EXPERIMENTELLER TEIL | |
| 6.1. Allgemeine Angaben | 100 |
| 6.2. Darstellung der Halogen-Thiophencarbonsäuremethylester | 104 |
| 6.3. Allgemeine Arbeitsvorschriften | 106 |
| 6.4. Beschreibung der Substanzen | 109 |
| 7. VERZEICHNIS DER AKRONYME UND ABKÜRZUNGEN | 174 |
| 8. LITERATURVERZEICHNIS | 177 |

1. Einleitung

Malaria

Mit einer Inzidenz von 300 – 660 Millionen Fällen, d.h. jährlich erkranken fünf bis zehn Prozent der Weltbevölkerung an Malaria, und einer Mortalität von 1,5 – 2,7 Millionen ist die Malaria die bedeutsamste parasitäre Tropen- und hinter der Tuberkulose und vor der HIV-Infektion auch die häufigste der letal verlaufenden Infektionskrankheiten überhaupt [1;2].

Die Erreger der Malaria sind Protozoen der Gattung *Plasmodium*, die durch den Speichel verschiedener, als Vektor fungierender Anopheles-Arten beim Stechakt auf den Menschen übertragen werden. Aufgrund des Krankheitsbildes und der serologischen Befunde können vier humanpathogene Arten unterschieden werden [3;4]:

- *P. falciparum* (Erreger der Malaria tropica)
- *P. vivax* und *P. ovale* (Erreger der Malaria tertiana)
- *P. malariae* (Erreger der Malaria quartana)

Von diesen ist *P. falciparum* der Erreger der gefährlichsten Malaria-Form, aus der sich bei Komplikationen auch eine cerebrale Malaria mit einer hohen Letalität entwickeln kann [3].

Bedingt durch die Lebensbedingungen der Anopheles-Mücke ist die Malaria in nahezu allen tropischen und subtropischen Regionen der Erde endemisch, während die Regionen der gemäßigten Klimazonen nicht mehr davon betroffen sind.

Geschichte der Malaria-Behandlung und Resistenzentwicklung

Während man sich in früherer Zeit darauf beschränken musste, die bereits erkrankten Menschen zu behandeln, steht seit 1938 das hochwirksame Insektizid DDT (2,2-Bis[4-chlorphenyl]-1,1,1-trichlorethan) zur Verfügung. Mit dessen Hilfe konnte nun auch der Vektor der Plasmodien großflächig bekämpft werden. Das darauf basierende Eradikationsprogramm der WHO von 1955 war zu Anfang in vielen Ländern erfolgreich. Es scheiterte global allerdings 14 Jahre später aufgrund der, durch die hohen laufenden Kosten, nur inkonsequent durchgehaltenen Versprühung des Insekti-

zids und der daraus resultierenden Resistenzentwicklung bei den Anopheles-Arten. Ein weiterer Grund war die ebenfalls zunehmende Resistenz der Plasmodien gegenüber den gebräuchlichsten Chemotherapeutika.

Bedingt durch diesen Fehlschlag und der Tatsache, dass fast alle westlichen Industrieländer, als die größten Geldgeber der WHO, von der Malaria befreit waren, verlor sie von den frühen 1970er bis zu den späten 1990er Jahren an Aufmerksamkeit (nur 3 von 1.223 neuen Arzneimitteln zwischen 1975 und 1996 war für eine Antimalaria-Therapie entwickelt worden) [5]; auch unterstützt durch das Aufkommen einer neuen pandemischen Infektionskrankheit und der Entdeckung ihres Erregers, dem HI-Virus.

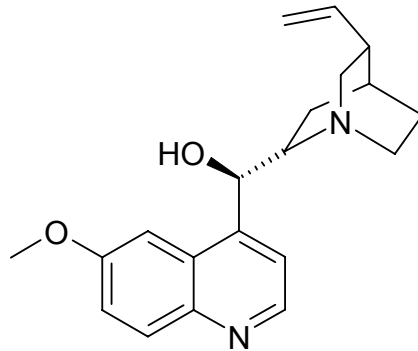
In den letzten Jahren hat die Malaria jedoch wieder an Bedeutung gewonnen. Die Gründe dafür sind u.a. die steigende Resistenzentwicklung sowohl der *Plasmodium*-Arten gegenüber bislang eingesetzter Chemotherapeutika als auch der Anopheles-Arten gegenüber neueren Insektiziden (Pyrethroid-Insektizide); demographische Faktoren, wie z.B. das starke Bevölkerungswachstum in den betroffenen Gebieten, die verbesserte Mobilität der Menschen oder Bürgerkriege; nicht zuletzt die Erkenntnis, dass sich durch die globale Erwärmung die Malaria auch auf Länder der gemäßigten Klimazonen ausweiten kann.

Hierdurch alarmiert haben die WHO und andere Organisationen im Jahr 2001 die „Roll Back Malaria“-Kampagne gestartet, deren Ziel es ist, bis zum Jahr 2010 die Auswirkungen der Krankheit zu halbieren und neue Strategien zu ihrer Bekämpfung zu entwickeln [5]. Im Namen dieser Kampagne forscht z.B. die 1999 gegründete Malaria Vaccine Initiative (MVI) nach Impfstoffen gegen den Erreger und die Medicines for Malaria Venture (MMV) befasst sich mit der Erschließung neuer Arzneistoffe [6;7].

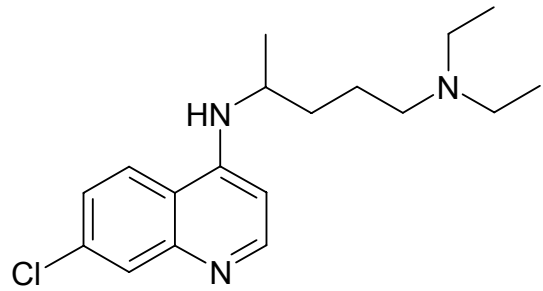
Substanzgruppen zur Behandlung der Malaria

Die derzeitigen Malaria-Medikamente lassen sich anhand ihrer chemischen Struktur bzw. ihres Wirkmechanismus in folgende Gruppen einteilen:

- Inhibitoren der Häm-Polymerase



Chinin
(Chininum Hydrochloricum®)

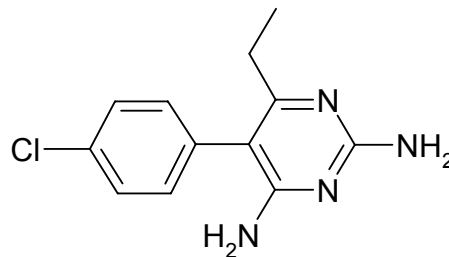


rac Chloroquin
(Resochin®, in Kombi-
nation: Savarine®; F)

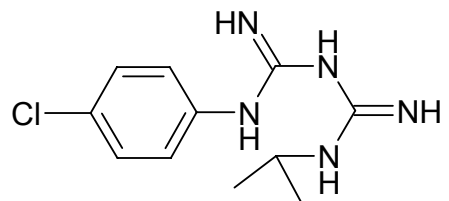
Abb. 1

- Inhibitoren der Nukleinsäuresynthese (häufig als Kombinationspräp.)

1. Dihydrofolat-Reduktase-Inhibitoren



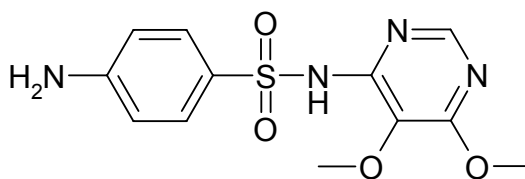
Pyrimethamin
(Daraprim®, in Kombi-
nation: Fansidar®; USA)



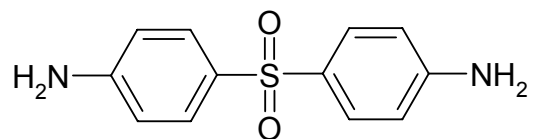
Proguanil
(Paludrine®, in Kombination:
Savarine®; F / Malarone®; USA)

Abb. 2

2. Dihydropteroat-Synthase-Inhibitoren (Antifolate)



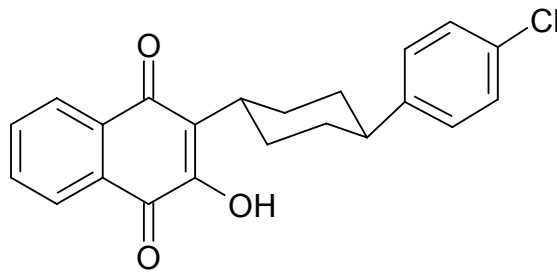
Sulfadoxin (in Kombination:
Fansidar®; USA)



Dapson
(Dapson Fatol®)

Abb. 3

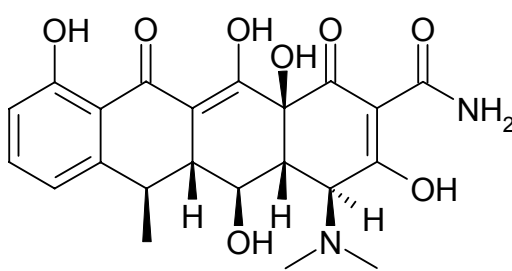
3. Atmungsketten-Inhibitoren



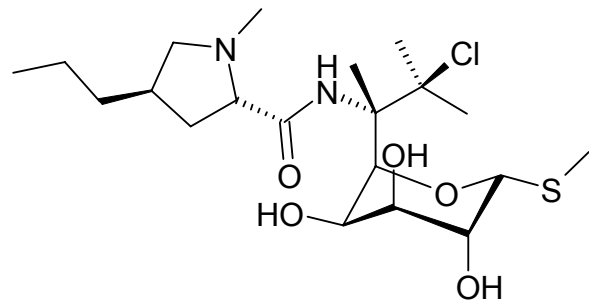
Atovaquon (Wellvone[®], in
Kombination: Malarone[®]; USA)

Abb. 4

- Translations-Inhibitoren



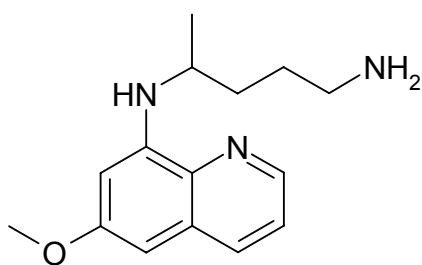
Doxycyclin (Supracyclin[®])



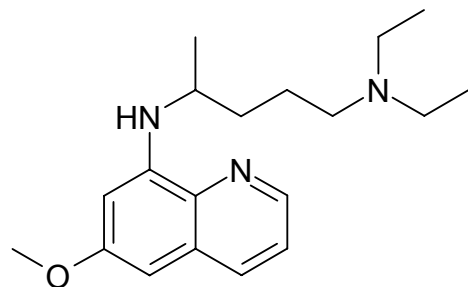
Clindamycin (Sobelin[®])

Abb. 5

- 8-Aminochinoline



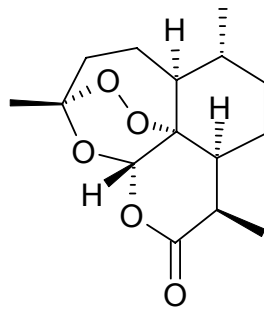
rac Primaquin (Primaquina[®]; BRA)



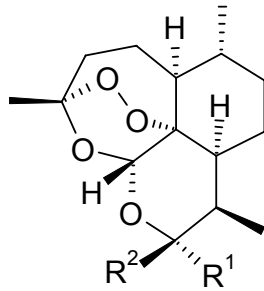
rac Pamaquin

Abb. 6

- Artemisinin und Derivate



Artemisinin

 $R^1=H, R^2=OH$ Dihydro-
Artemisinin $R^1=H, R^2=OCH_3$

Artemether

 $R^1=H, R^2=OCH_2C_6H_4CO_2H$

Artelinat

 $R^1=O_2CC_2H_4CO_2Na, R^2=H$

Artesunat

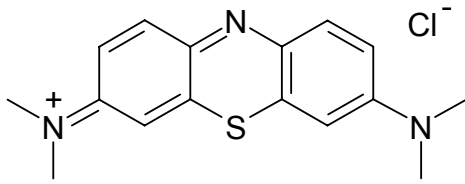
Abb. 7

Historie der Häm-Polymerase-Inhibitoren

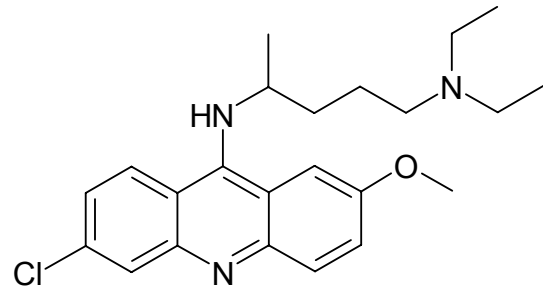
Aus der Vielzahl der gegen Malaria eingesetzten Medikamente ist die größte und therapeutisch bedeutsamste Gruppe die der Häm-Polymerase-Inhibitoren, deren Geschichte mit dem Chinin begann.

Seit Mitte des 17. Jahrhunderts wird in Europa bei der Behandlung der Malaria die Rinde des China-Baumes (*cinchona annua* bzw. *c. pubescens*) eingesetzt. Der erste dokumentierte Fall ist derjenige der Gräfin Ana Cinchon in Peru (1638), die dem Baum auch seinen Gattungsnamen gab. 1820 wurde das für die Wirkung verantwortliche Chinin von den Pariser Apothekern Joseph B. Caventou und Joseph Pelletier erstmals in reiner Form aus der Rinde isoliert. Nach der Strukturaufklärung im Jahr 1912 durch Amé Pictet konnte es 1944 durch Robert B. Woodward (Nobelpreis 1965) erstmals totalsynthetisch hergestellt werden [8].

Bis in die 50er Jahre des 20. Jahrhunderts war Chinin das erfolgreichste Mittel bei der Behandlung der Malaria. 1933 synthetisierten Chemiker der Firma Bayer, ausgehend vom antiseptisch wirkenden Methyleneblau, das Mepacrin und ein Jahr später das Chloroquin, das anstatt des Acridin- einen Chinolin-Heterocyclus besitzt.



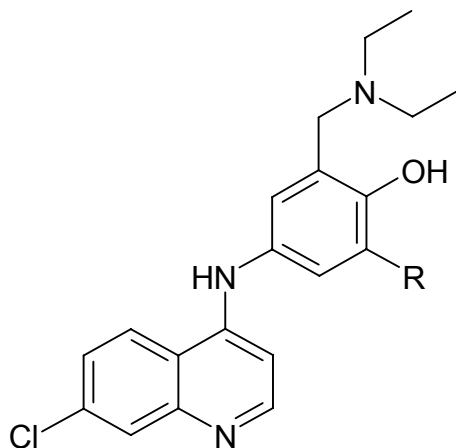
Methylthioniumchlorid
(Methylenblau Vitis®)



rac Mepacrin
(Atabrine hydrochloride 100mg®; USA)

Abb. 8

Da das Chloroquin aber als zu toxisch angesehen wurde, konnte es erst Jahre später, nachdem es durch ein umfangreiches Forschungsprojekt wiederentdeckt worden war, seinen Siegeszug in der Malariabehandlung antreten und verdrängte in den 50er Jahren das Chinin fast vollständig vom Arzneimittelmarkt. Die gute Wirksamkeit machte es bis zum massiven Auftreten von Resistenzen zum Mittel der Wahl und der Chinolin-Heterocyclus wurde als Grundkörper für zahlreiche Weiterentwicklungen, wie z. B. das Amodiaquin oder das Cycloquin verwendet.



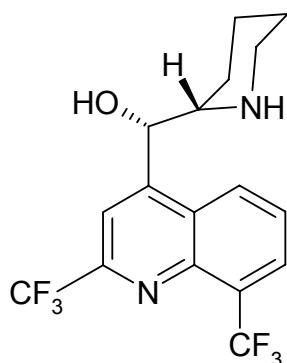
R = H Amodiaquin
(Flavoquine®; USA)

R = CH₂N(C₂H₅)₂ Cycloquin

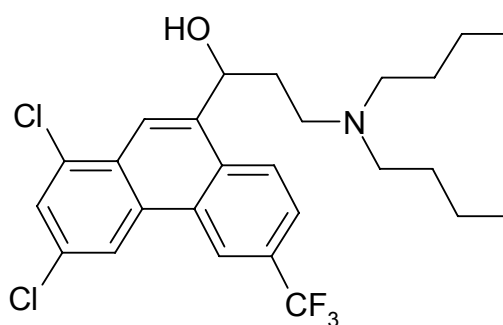
Abb. 9

Durch diese schnell voranschreitende Resistenzentwicklung alarmiert, startete das Walter Reed Institute for Medical Research (WRAIR) 1963 das „US-Army Antimalarial Program“. In dessen Zuge wurden gegen Chloroquin-resistente *P. falciparum*-Stämme gut wirksame Substanzen entwickelt, bei denen der Chinolin-Heterocyclus entweder andere Substituenten trägt oder gar nicht mehr enthalten ist, wie z. B. das

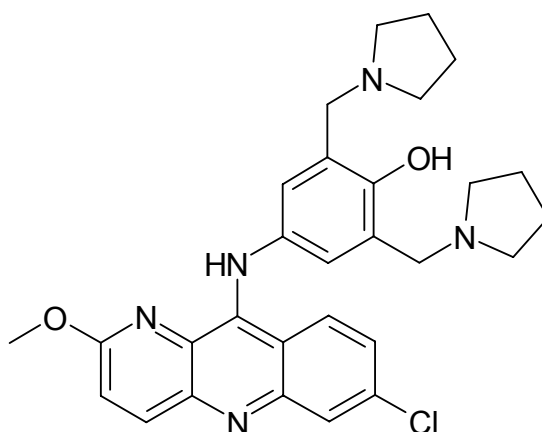
Halofantrin und das Mefloquin. Eine weitere Substanz, die jahrelang erfolgreich eingesetzt wurde, ist das 1970 in China entwickelte Pyronaridin.



Mefloquin (Lariam®)



rac Halofantrin (Halfan®; F)



Pyronaridin

Abb. 10

Da die Toxizität von Amodiaquin, Cycloquin und Pyronaridin aufgrund der Oxidationsmöglichkeit der Seitenkette zum Chinonimin unverhältnismäßig hoch ist [9;10], werden sie heutzutage in Deutschland nicht mehr als Monopräparate eingesetzt, sollen aber in Kombinationspräparaten wieder angewendet werden. So plant z.B. die MMV unter Mitwirkung eines koreanischen Pharmaunternehmens die Einführung von Artemison in Kombination mit Pyronaridin [11]. Dadurch kann aufgrund der synergistischen Wirkmechanismen zum Einen die Wirksamkeit erhöht und zum Anderen die Menge des Pyronaridins gesenkt werden.

Neue Kombinationen und Zielstrukturen

Da bereits gegen relativ neue Antimalariamittel Resistenzen auftreten (laut einer Studie aus Indien bestehen dort schon klinisch relevante Artemisinin-Resistenzen [12]), besinnt man sich auf alte Wirkstoffe wie z.B. das Chinin zurück, bzw. setzt die neueren nur in Kombinationen ein, wie z.B. Artemether, das mit Lumefantrin kombiniert wird (Riamet®), um die Entstehung von Resistenzen zu minimieren.

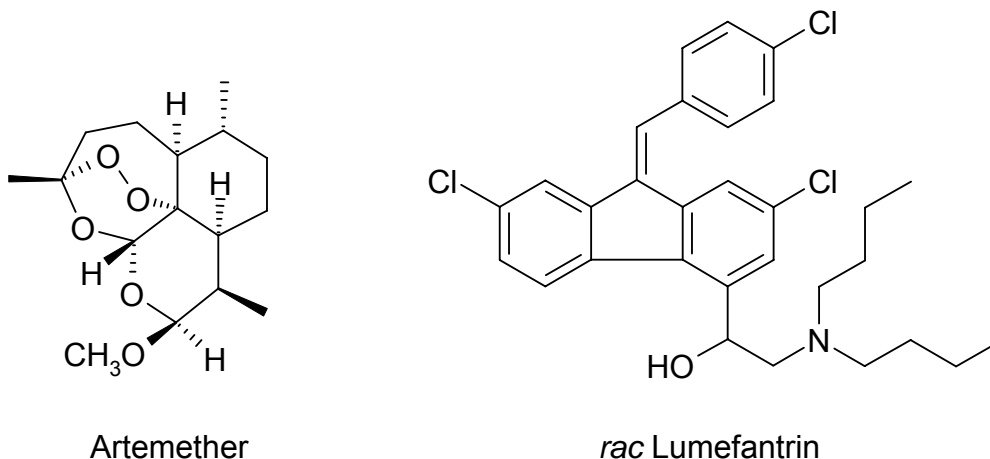


Abb. 11

Darüber hinaus sucht man nach weiteren erfolgversprechenden Angriffspunkten, wie z.B. die 1-Deoxy-D-Xylulose-5-Phosphat(DOXP)-Reduktisomerase, die durch Fosmidomycin gehemmt wird, oder die Farnesyltransferase, für die im Arbeitskreis um *M. Schlitzer* verschiedene Inhibitoren synthetisiert wurden [13].

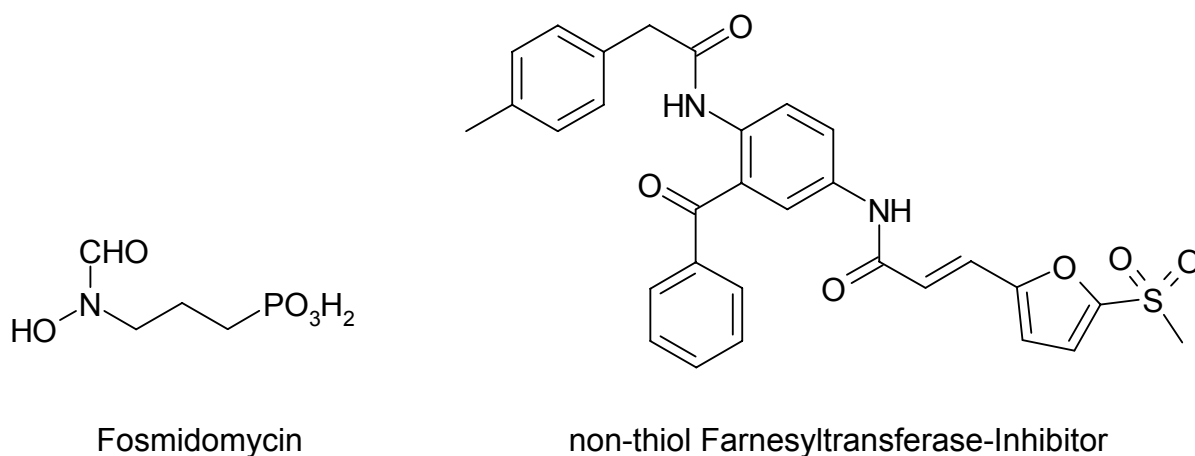


Abb. 12

Impfstoffe gegen die Plasmodienarten

Ein völlig anderer Weg wird mit der Suche nach einem Impfstoff gegen den Malaria-Erreger beschritten, nachdem es 1987 der Arbeitsgruppe um *M. E. Patarroyo* gelungen war mittels synthetischer Proteine eine Immunität gegen die Merozoiten von *P. falciparum* hervorzurufen [14;15].

Könnte man eine Vakzine produzieren, wäre man damit besser als mit jedem anderen Mittel in der Lage die Malaria einzudämmen.

Große Schwierigkeiten bei der Impfstoffentwicklung gegen die Plasmodien bereitet ihre serologische Vielfalt, da man nicht für eine, sondern für vier humanpathogene Arten (mit bisher ca. 5300 Proteinen als potentielle Zielstrukturen) einen Antikörper formulieren muss. Eine weitere Schwierigkeit stellt der komplexe Entwicklungszyklus der Erreger dar. Hierdurch kann man keinen Universal-Impfstoff entwickeln, sondern muss fast jedes Entwicklungsstadium getrennt betrachten. Derzeit gibt es drei unterschiedliche Angriffspunkte für Vakzinen [7]:

- Vakzinen gegen Sporozoiten und Gewebeschizonten sollen die Manifestation der Krankheit verhindern (anti-infection-vaccines)
- mit Vakzinen gegen Blutschizonten versucht man die klinischen Symptome abzuschwächen (anti-morbidity/mortality-vaccines)
- mit Vakzinen gegen Entwicklungsstadien in der Anopheles-Mücke will man dem Heranreifen von Sporozoiten entgegenwirken (transmission-blocking-vaccines)

Die finanziellen (über zwei Milliarden Menschen leben in Malaria-Endemiegebieten) und organisatorischen Schwierigkeiten (Kapazitätsprobleme bei der Herstellung von Vakzinen für klinische Studien und die Planung solcher großangelegten Studien) versucht man durch staatliche (European Malaria Vaccine Initiative) oder private (Bill & Melinda Gates Foundation) Gelder abzumildern.

Nichts desto trotz gab es bereits 2002 neun viel versprechende Phase I oder Phase II Studien, wobei es nach Aussage der Pharmaindustrie sicherlich noch Jahre brauchen wird, bis der erste Impfstoff Marktreife erreicht [7]. Hoffen lässt hierbei ein aktueller Bericht, wonach es einem deutsch-amerikanischen Forscherteam gelungen ist,

einen Sporozoiten-Stamm zu züchten, dem ein essentielles Gen fehlt, um aus dem Leber-Stadium in das Erythrozyten-Stadium überzutreten. Durch den Einsatz dieser „anti-infection-vaccine“, die ähnlich der Pockenimpfung einen attenuierten Erreger darstellt, konnte in einem Nagetier-Modell eine Immunreaktion hervorgerufen werden, die einen kompletten und anhaltenden Schutz gegen infektiöse Sporozoiten lieferte [16].

Der genetische Code als Ansatzpunkt

Große Hoffnungen im Kampf gegen Malaria setzt man ebenfalls auf die mittlerweile abgeschlossene Dekodierung der Plasmodien-Genome.

Mit der Kenntnis des genetischen Codes können nun einerseits schneller neue Angriffspunkte auf zellulärer Ebene gefunden werden, andererseits kann man verbesserte Diagnose-Verfahren etablieren, um den jeweils (regional) vorherrschenden plasmodialen Genotyp zu identifizieren. Dadurch ist es möglich, bei der Behandlung das wirksamste Medikament zu verabreichen und gleichzeitig gezielt einer Resistenzentwicklung entgegen zu wirken [17].

Strategien und Probleme bei der Eindämmung der Malaria

Obwohl es im letzten Jahrzehnt große Fortschritte bei der Behandlung und Bekämpfung der Malaria gegeben hat, ist es gerade im Hinblick auf die weit verbreiteten Resistenzen wichtig, bei der Arzneimittelentwicklung immer neue Stoffe zu entwickeln, die als Reserve-Antibiotika gegen multiresistente Stämme eingesetzt werden können.

Die Produktionskosten müssen hierbei möglichst gering gehalten werden, denn fast alle betroffenen Menschen leben in Entwicklungs- bzw. Schwellenländern und können sich eine teure Therapie nicht leisten [1].

Unter diesen Gesichtspunkten sind die Häm-Polymerase-Inhibitoren die prädestinierte Arzneimittelgruppe, da ihre Synthese im Vergleich zu anderen Anti-Malaria-Mitteln relativ kostengünstig ist und bereits fundierte Struktur-Wirkungs-, sowie Struktur-Toxizitäts-Beziehungen ermittelt wurden.

2. Problemstellung

Aromatische Bi- und Tricyclen mit einer N^1,N^1 -Diethyl-1,4-pentandiamin- („Novaldiamin“) oder Phenol-*Mannich*-Basen-Seitenkette erwiesen sich als potente Substanzen bei der Behandlung der Malaria [18;19].

In der vorliegenden Dissertation sollte untersucht werden, in wie weit schwefelhaltige aromatische Systeme die Wirksamkeit beeinflussen.

Als Zielstrukturen wurden die [c]-verknüpften Thienochinoline (*Abb. 13*) folgender Struktur gewählt, die dann, nach weiterer Derivatisierung, mit den entsprechenden Seitenketten umgesetzt werden sollten:

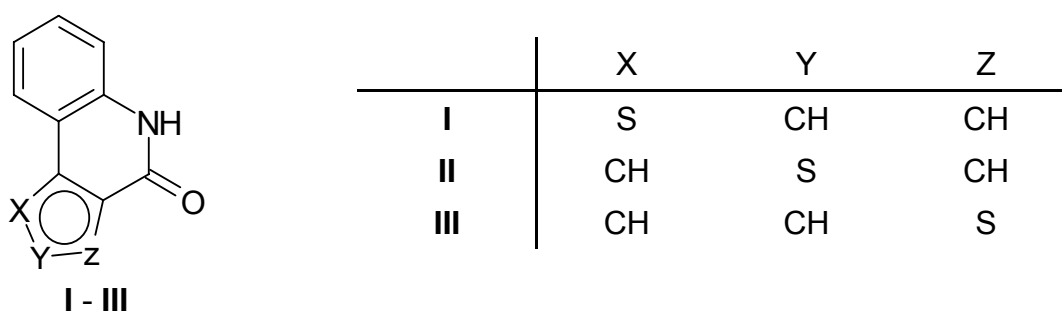


Abb. 13

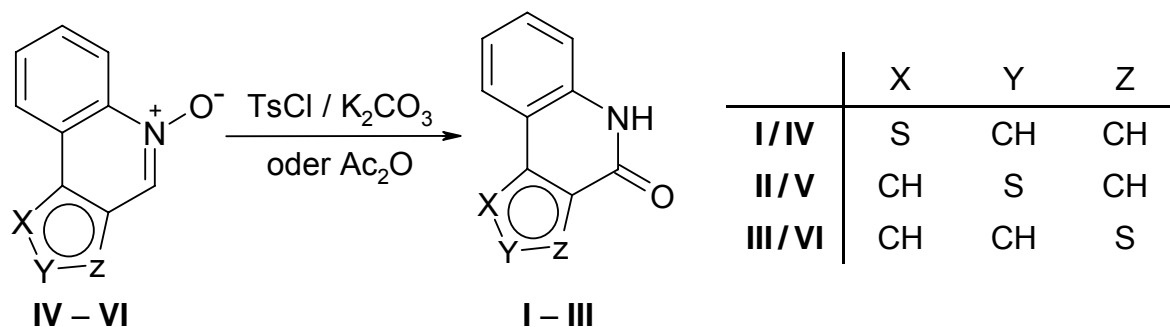
Es konnte gezeigt werden, dass an Chinoline anellierte, unsubstituierte schwefelhaltige Pentacyclen, im Gegensatz zu den Oxa- bzw. Aza-analogen Verbindungen nicht auf linearsynthetischem Weg aufgebaut werden können [20].

Während für das 4,5-Dihydrothieno[2,3-*c*]chinolin-4-on (**III**) drei Synthesewege beschrieben sind, gibt es für die beiden anderen Analoga nur einen Weg.

Um zum [2,3-*c*]-verknüpften Thienochinolin zu gelangen, gehen *Arcus* und *Barret* vom 8*H*-indeno-[2,1-*b*]thiophen-8-on aus und setzen das mit 49%iger Ausbeute in einer *Schmidt*-Reaktion mit Natriumazid um [21]. Die Photocyclisierung des 2-Thiophencarbonsäureanilids nach *Kanaoka* liefert vergleichbare Ausbeuten [22].

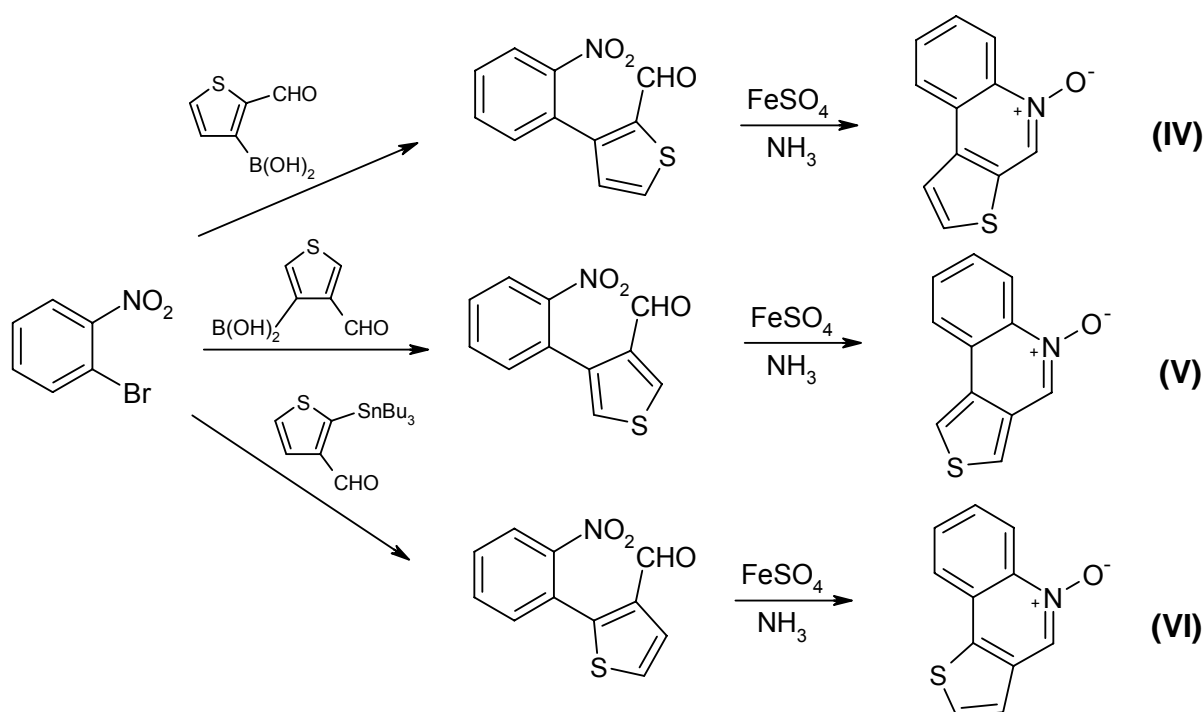
Dem Arbeitskreis um *Gronowitz* ist es gelungen, alle stellungsisomeren Tricyclen durch Umsetzung der entsprechenden Chinolin-*N*-oxide herzustellen (*Schema 1*) [23].

2. Problemstellung



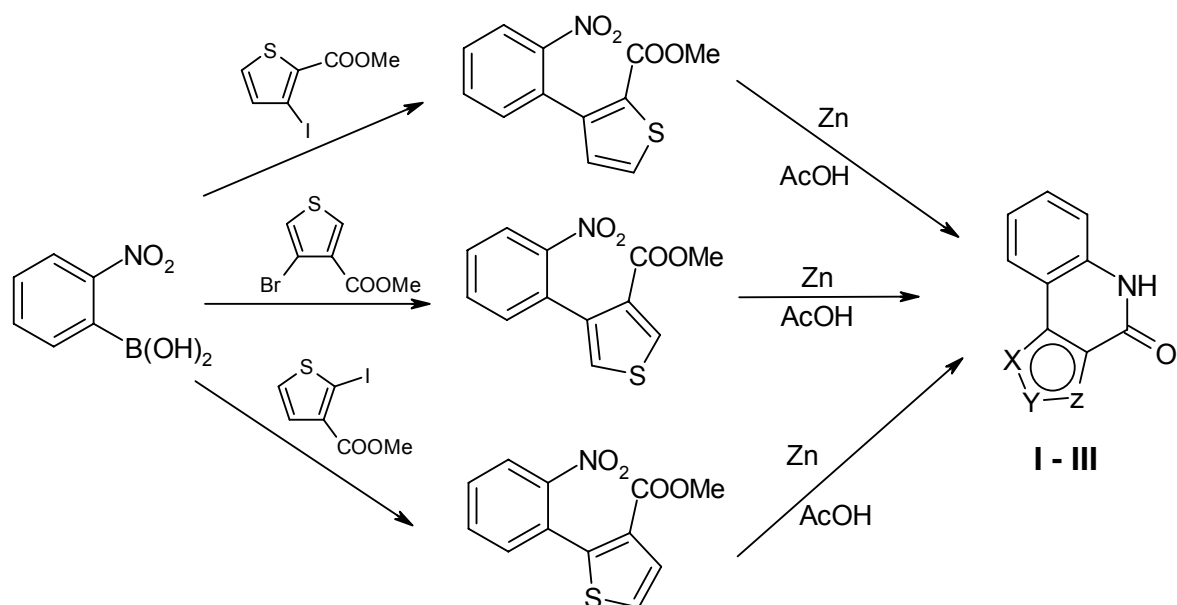
Schema 1

Die Chinolin-*N*-oxide wurden nach *Schema 2* erhalten [24;25].



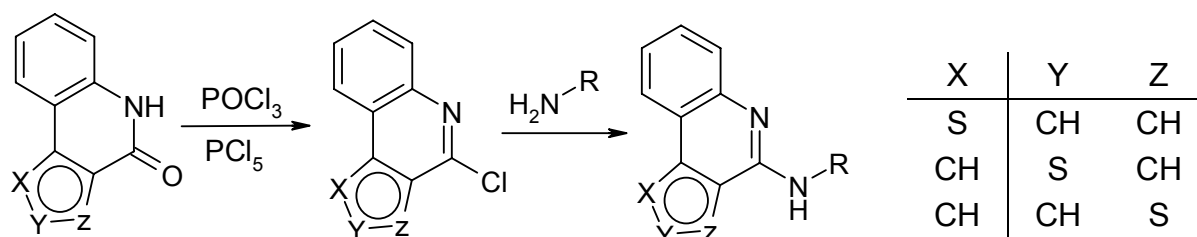
Schema 2

Durch den Einsatz der analogen Thiophencarbonsäureester an Stelle der entsprechenden Aldehyde ist ein effizienterer Zugang zu den drei stellungsisomeren Lactamen möglich. Der Schlüsselschritt dieser Sythesestrategie, die Palladium-katalysierte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungsreaktion, sollte ausschließlich mittels der *Suzuki-Kupplung* (*Schema 3*) bestritten werden [26], da sie sehr gute Ausbeuten liefert und im Gegensatz zur *Stille-Kupplung* keine toxischen Neben- bzw. Zwischenprodukte aufweist [27].



Schema 3

Die Lactame können mit POCl_3 / PCl_5 direkt in die Chlorchinoline überführt werden [28]. Diese liefern unter literaturbekannten Bedingungen mit verschiedenen *N*-Nucleophilen [18;29] Substanzen, welche in einem pharmakologischem *in-vitro*-screening auf ihre Antimalariawirkung getestet werden können (Schema 4).



Schema 4

Es war weiterhin geplant, die Untersuchungen auch auf Verbindungen auszudehnen, bei denen ein aliphatisches Verbindungselement zwei der Tricyclen miteinander verknüpft, da in der Literatur gezeigt werden konnte, dass diese Substanzen eine gute Wirksamkeit gegen Chloroquin-resistente *P. falciparum*-Stämme besitzen (Abb. 14) [30].

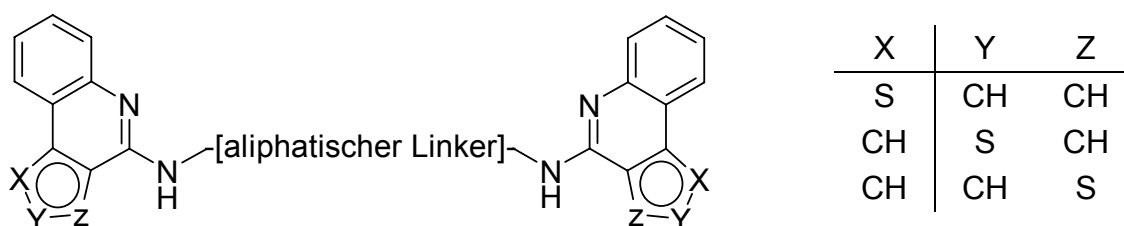


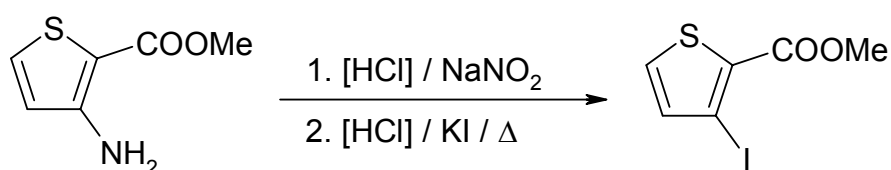
Abb. 14

3. Theoretischer Teil

3.1 Thieno[2,3-c]chinoline

3.1.1. Darstellung des 3-Iodthiophen-2-carbonsäuremethylesters

Die literaturbekannte Darstellung [31] erfolgte ausgehend vom 3-Aminothiophen-2-carbonsäuremethylester, wobei sich, in Abwandlung der Vorschrift, die Zugabe der KI-Lösung zur Diazonium-Lösung als die effizientere Variante erwies.



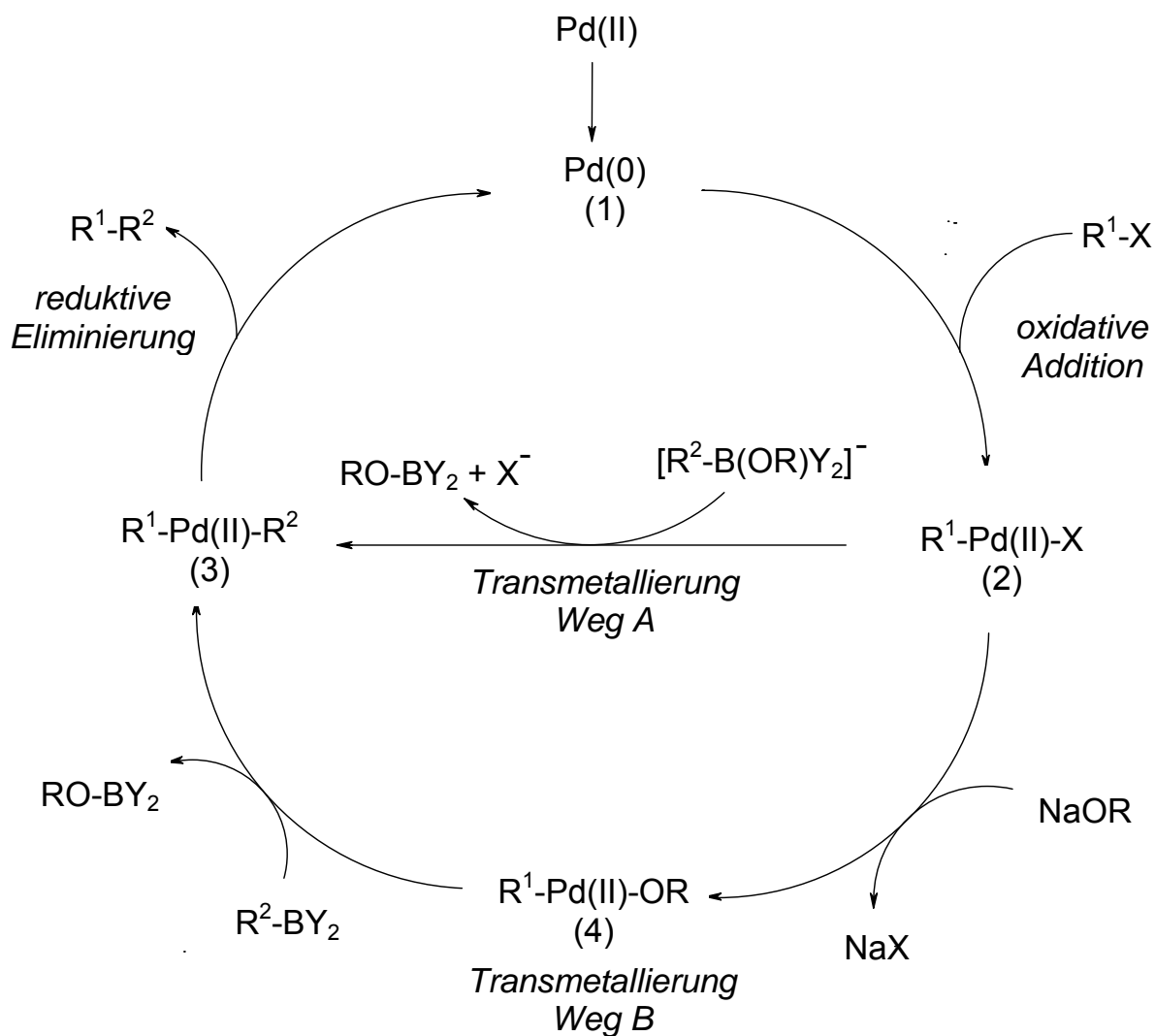
Schema 5

3.1.2.1. Suzuki-Kupplung mit 2-Nitrophenylboronsäure

Wie in der Problemstellung erwähnt, ist die *Suzuki*-Reaktion besonders gut geeignet eine C(sp²)-C(sp²)-Verknüpfung zwischen der Thiophen- und der Phenyl-Komponente herzustellen. Durch den Einsatz von Boronsäure-Verbindungen als zweiten Reaktanden ist man in der Lage, auch sehr komplexe Moleküle aufzubauen, da diese Boronsäuren aufgrund ihrer schwachen Nucleophilie mit zahlreichen funktionellen Gruppen kompatibel sind. Weitere Vorteile sind die geringe Toxizität der Bor-Nebenprodukte und die große Toleranz der Reaktion gegenüber Wasser. Die Anwendbarkeit der *Suzuki*-Reaktion wird lediglich durch die hohen Reaktionstemperaturen eingeschränkt [32], denn die limitierende Notwendigkeit einer Base ist durch den erfolgreichen Einsatz von anorganischen Fluoriden, wie z.B. Caesiumfluorid, nicht mehr gegeben.

Durch das genaue Verständnis des Katalysezyklus ist es möglich, eine Optimierung der *Suzuki*-Reaktion durchzuführen, da man dadurch alle beeinflussenden Parameter und deren Abfolge in der Reaktion kennt.

Für die Palladium-katalysierten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungsreaktionen wird folgender Katalysezyklus postuliert (Schema 6):



Schema 6: Katalysezyklus der Suzuki-Reaktion [26]

Dieser Zyklus kann in drei aufeinander folgende Prozesse gegliedert werden:

1. *Oxidative Addition:* Umsetzung des Halogenids $\text{R}^1\text{-X}$ mit dem Palladium(0)-Komplex (1) unter Bildung einer Palladium(II)-Spezies (2)
2. *Transmetalierung:* Basen- bzw. Fluorid-unterstützte Übertragung von R^2 auf das Palladium entweder über den Weg A oder den Weg B unter Generierung der quadratisch-planaren Palladium(II)-Spezies (3), die bereits die beiden zu verknüpfenden Reste R^1 und R^2 enthält
3. *Reduktive Eliminierung:* Bildung des Kupplungsproduktes $\text{R}^1\text{-R}^2$ und Regeneration des Katalysators

Die Transmetalierungsreaktion kann durch eine Base auf zwei verschiedene Arten beschleunigt werden:

1. Durch eine direkte Erhöhung der Nucleophilie von R^2 .

Sie bildet mit dem als Lewis-Säure fungierenden Boran R^2-BY_2 den at-Komplex $[R^2-B(OR)Y_2]^-$, aus dem nun R^2 unter Bildung von (3) auf das Palladium übertragen wird (Weg A).

2. Durch eine indirekte Erhöhung der Nucleophilie von R^2 .

Erfolgt durch die Base zuerst, wie im Weg B beschrieben, eine Substitution des Halogens X in (2) durch einen stärker elektronenziehenden Rest OR^- , so wird der hoch reaktive Palladium(II)-Komplex (4) gebildet. Dieser reagiert aufgrund seiner Basizität und der hohen Oxophilie der Boronsäuregruppe zu (3).

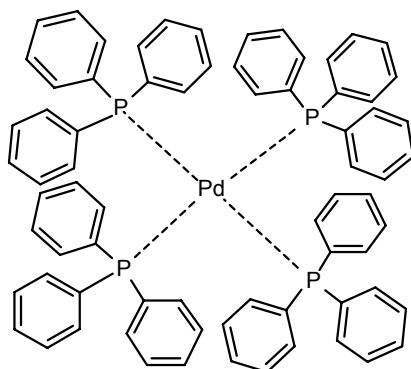
Welcher Weg dominiert und ob bei anorganischen Fluoriden auch beide Wege möglich sind, ist nicht geklärt.

Setzt man statt einer Palladium(0)-Spezies als Katalysator eine zweifach positiv geladene Form ein, so wird diese in einem vorgeschalteten Schritt zu (1) reduziert [33].

Mögliche Ansatzpunkte für die Verbesserung einer *Suzuki*-Reaktion sind also zum Einen die Edukte selber, aber auch zum Anderen die Base bzw. das anorganische Fluorid und/oder das Lösemittel.

Im Falle der Verknüpfung des 3-Iodthiophen-2-carbonsäuremethylesters mit der 2-Nitrophenylboronsäure wurde zuerst von Standardbedingungen ausgegangen, die dann variiert werden sollten.

Als Palladium-Katalysator wurde das Tetrakis(triphenylphosphin)-Palladium(0), als Base Kaliumcarbonat sowie Toluol als Lösemittel gewählt.

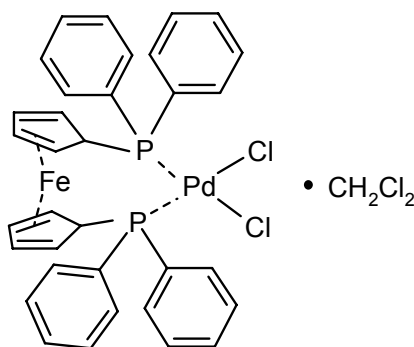


Tetrakis(triphenylphosphin)-Palladium(0)

Bei 80 °C wurden unter diesen Reaktionsbedingungen und auch nach Ersatz des Toluols durch Benzol oder DMF/H₂O (1:1) nur unbefriedigende Umsetzungen erreicht.

Auch der Zusatz des Kupfer(I)-Salzes der Thiophen-2-carbonsäure, welches bei der Umsetzung verschiedener Iodalkene in der Suzuki-Kupplung zum Erfolg geführt hat [34], konnte die Ausbeute nur auf elf Prozent erhöhen. Da hierbei der Austausch des Lösemittels ebenfalls nicht zur erhofften Steigerung der Ausbeute führte, wurde als nächster Parameter der Katalysator verändert.

Der Austausch des Tetrakis(triphenylphosphin)-Palladium(0)-Katalysators durch den zweikernigen Katalysator [1,1'-Bis(diphenylphosphin)ferrocen]-palladium(II)-chlorid [PdCl₂(dppf)], bei dem zusätzlich ein Eisenatom koordinativ gebunden ist, und die gleichzeitige Veränderung sowohl des Lösemittels als auch der Base, ermöglichte es, das gewünschte *Suzuki*-Produkt in über 70%iger Ausbeute zu erhalten.



[1,1'-Bis(diphenylphosphin)ferrocen]
-palladium(II)-chlorid im Komplex mit
Dichlormethan [PdCl₂(dppf)]

Abb. 16

Einer Veröffentlichung aus dem Jahr 1999 folgend, wurde das Kaliumcarbonat durch Bariumhydroxid ersetzt; als Lösemittel kam eine Mischung aus DMF und H₂O zum Einsatz [35].

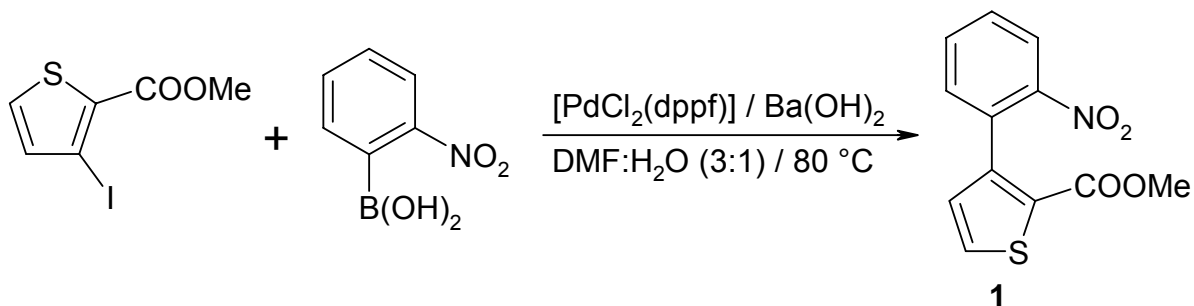
Aus nachfolgender Tabelle ist ersichtlich, dass sich die Ausbeute drastisch verringert, wenn ein unpolareres Lösemittel benutzt wird (Versuch 7). Ferner erkennt man an der Ausbeute von 15% in Versuch 9, dass für diese Verknüpfungsreaktion der häufig verwendete Katalysator mit einem zentralen Palladiumatom dem zweikernigen unterlegen ist.

3. Theoretischer Teil

| Nr. | Katalysator | Hilfsbase | Temperatur | Base | Lösemittel | Ausbeute [%] |
|-----|------------------------------|-----------------------------|------------|-------------------------|----------------------------|--------------|
| 1 | $\text{Pd(PPh}_3)_4$ | | 80 °C | K_2CO_3 | Toluol | < 10 |
| 2 | $\text{Pd(PPh}_3)_4$ | | 80 °C | K_2CO_3 | DMF:H ₂ O (1:1) | < 10 |
| 3 | $\text{Pd(PPh}_3)_4$ | | 80 °C | K_2CO_3 | Benzol | < 10 |
| 4 | $\text{Pd(PPh}_3)_4$ | Cu(I)-thiophen-2-carboxylat | 80 °C | K_2CO_3 | THF | < 10 |
| 5 | $\text{Pd(PPh}_3)_4$ | Cu(I)-thiophen-2-carboxylat | 80 °C | K_2CO_3 | Benzol | < 10 |
| 6 | $\text{Pd(PPh}_3)_4$ | Cu(I)-thiophen-2-carboxylat | RT | K_2CO_3 | EtOH | 11.5 |
| 7 | $[\text{PdCl}_2\text{dppf}]$ | | RT | Ba(OH)_2 | Benzol | < 10 |
| 8 | $[\text{PdCl}_2\text{dppf}]$ | | 80 °C | Ba(OH)_2 | DMF:H ₂ O (3:1) | 72 |
| 9 | $\text{Pd(PPh}_3)_4$ | | 80 °C | Ba(OH)_2 | DMF:H ₂ O (3:1) | 15 |

Tabelle 1: Reaktionsbedingungen bei der Suzuki-Kupplung für Verbindung 1

Laut Versuch 8 kann die Darstellung des 3-(2-Nitrophenyl)-2-thiophencarbonsäuremethylesters (1) mit folgender Reaktionsgleichung wiedergegeben werden.



Schema 7

Mittels zweidimensionaler NMR-Techniken konnte der Strukturbeweis geführt und eine exakte Zuordnung für die ^1H - und ^{13}C -Signale vorgenommen werden.

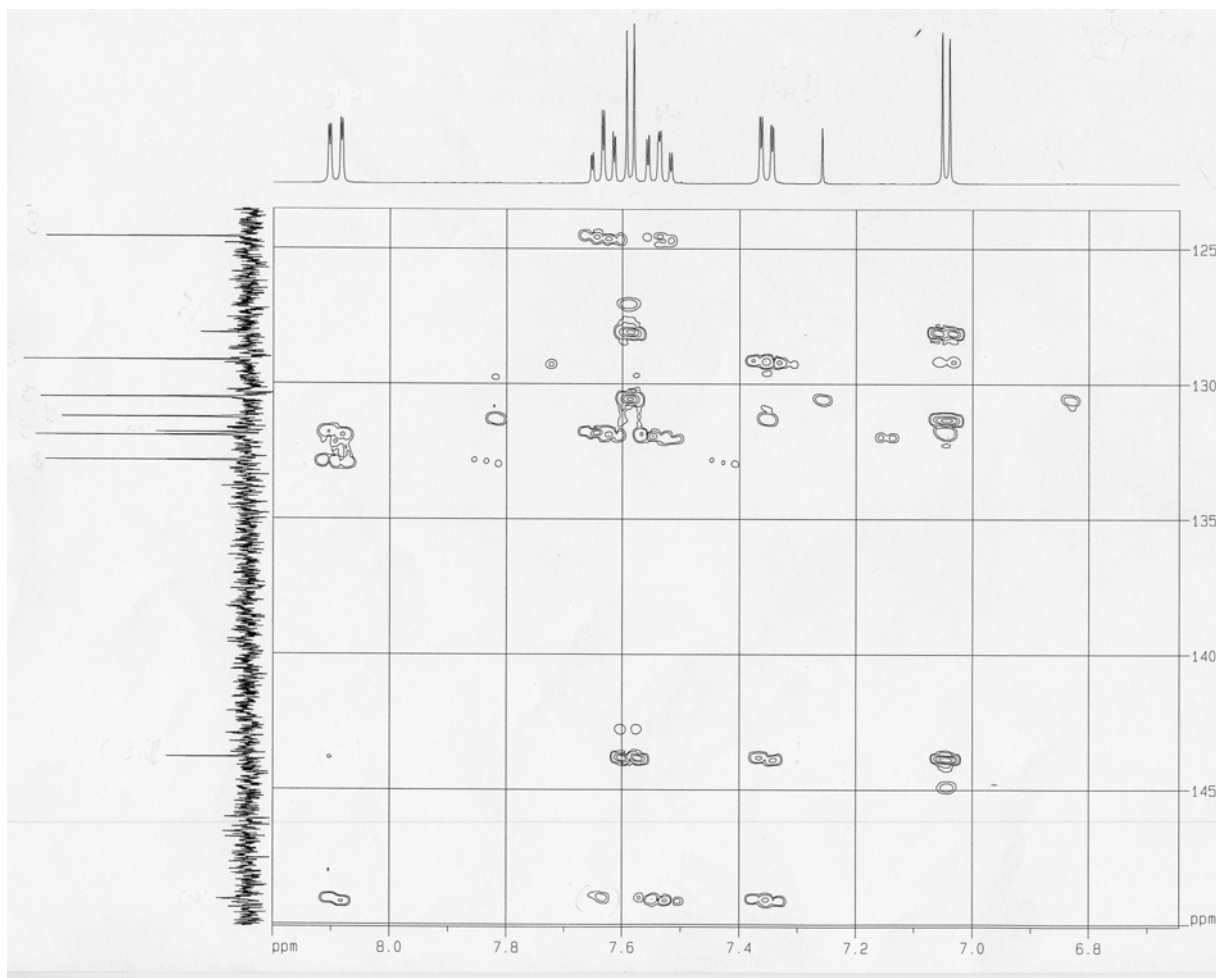


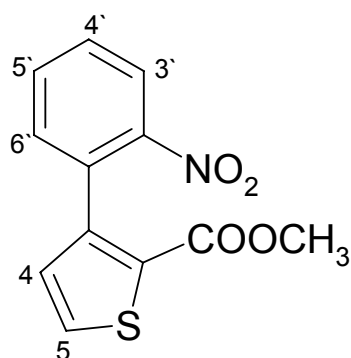
Abb. 17: H,C -HMBC-Spektrum der Substanz **1** in $CDCl_3$

Im 1H -NMR-Spektrum erkennt man aufgrund der chemischen Verschiebung und Integralhöhe bzw. der Kopplungskonstanten die Signale des Methylesters bei $\delta = 3.70$ ppm (nicht in Abb. 17), der Thiophenprotonen bei $\delta = 7.05$ ppm und $\delta = 7.59$ ppm mit einer typischen Kopplungskonstante von 5.1 Hz sowie die vier Protonen des Phenylsubstituenten. Die Betrachtung des zugehörigen ^{13}C -NMR-Spektrums liefert bei einer typischen Verschiebung von $\delta = 162.26$ ppm das Carbonyl-Kohlenstoffatom (nicht in Abb. 17). An Hand dieser Zuordnung ist nun im H,C -HMBC-Spektrum durch die Korrelationspeaks, die über eine Bindungslänge von zwei und drei Bindungen besonders stark ausgeprägt sind, eine Zuordnung der anderen Signale möglich.

Erleichtert wird diese Aufgabe durch das DEPT-Spektrum, in welchem zwischen Kohlenstoffatomen mit ungerader und gerader Anzahl an kovalent gebundenen Wasserstoffatomen unterschieden werden kann.

In der ^{13}C -Dimension kann das quartäre Signal bei $\delta = 128.14$ ppm durch seine ausschließlichen Kreuzpeaks mit den beiden Thiophenprotonen dem C-2 zugeordnet

werden. Das zweite quartäre Kohlenstoffatom, das mit beiden Protonen des schwefelhaltigen 5-Rings Kreuzpeaks besitzen muss, ist das C-3 bei $\delta = 143.81$ ppm. Der ebenfalls erscheinende Korrelationspeak mit dem Phenyl-Proton bei $\delta = 7.36$ ppm muss im Umkehrschluss zum 6'-H gehören. Die Zuordnung der Signale bei $\delta = 7.05$ ppm zum 4-H und bei $\delta = 7.59$ ppm zum 5-H erfolgt über das Signal bei $\delta = 131.82$ ppm. Dieses muss aufgrund des starken Kreuzpeaks über drei Bindungen mit einem Thiophenproton (4-H) dem C-1' zugeordnet werden, da es von den beiden verbleibenden quartären Kohlenstoffatomen (C-1' und C-2') als einziges eine ausreichende Nähe zum Thiophenring besitzt. Als letztes noch zuzuordnendes quartäres Kohlenstoffatom mit einer chemischen Verschiebung von $\delta = 149.10$ ppm, zeigt C-2' Korrelationspeaks über zwei bzw. drei Bindungen mit 3'-H, 6'-H und einem Triplett bei $\delta = 7.54$ ppm, wodurch dieses dem 4'-H zuzuordnen ist. Die noch nicht erwähnten Kohlenstoff-Signale können im H,C-HSQC-Spektrum eindeutig identifiziert werden, so dass sich folgende Tabelle ergibt:

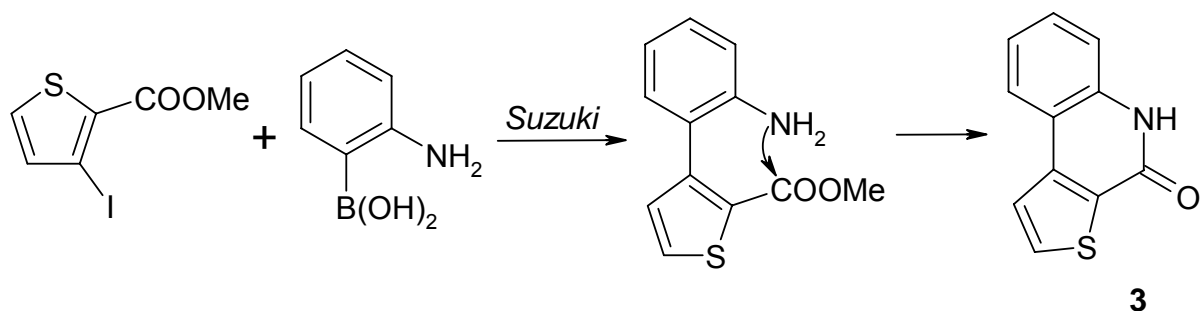


| Protonen | | Kohlenstoff-Atome | |
|-----------------|----------------|-------------------|----------------|
| Nr. | δ (ppm) | Nr. | δ (ppm) |
| | | 2 | 128.14 |
| | | 3 | 143.81 |
| 4 | 7.05 | 4 | 130.52 |
| 5 | 7.59 | 5 | 131.26 |
| | | 1' | 131.82 |
| | | 2' | 149.10 |
| 3' | 8.10 | 3' | 124.58 |
| 4' | 7.54 | 4' | 129.15 |
| 5' | 7.64 | 5' | 132.85 |
| 6' | 7.36 | 6' | 131.93 |
| CH ₃ | 3.70 | CH ₃ | 52.36 |
| | | C=O | 162.26 |

Tabelle 2: Zuordnung der Protonen- und Kohlenstoff-Signale für Verbindung 1

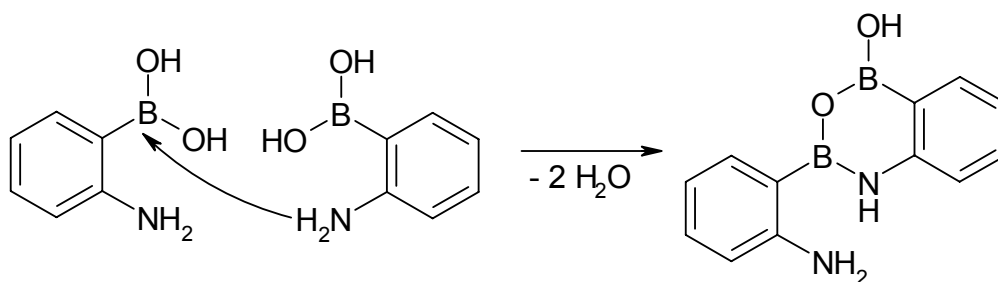
3.1.2.2. Suzuki-Kupplung mit 2-Aminophenylboronsäurepinakolester

Durch die direkte Darstellung des Lactams während der *Suzuki*-Kupplung sollte eine Erhöhung der Ausbeute erreichbar sein, da die nachträgliche Reduktion der Nitro- zur Amino-Gruppe entfällt. Die Synthesestrategie beinhaltete den Austausch der 2-Nitrophenylboronsäure durch die 2-Aminophenylboronsäure, welche dann mit der Thiophenkomponente in einer Tandemreaktion zuerst das intermediäre *Suzuki*-Produkt und dann durch intramolekulare Aminolyse des Methylesters das Lactam **3** liefert.



Schema 8

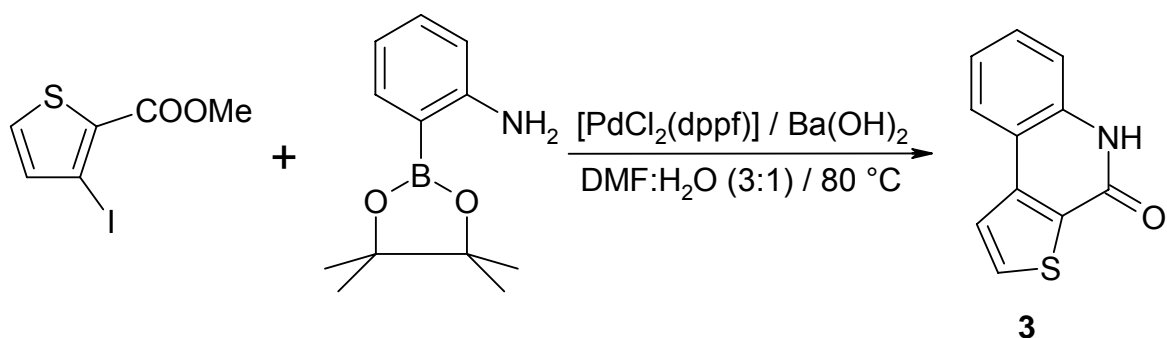
Damit es durch die freie Säure- und Amino-Funktion nicht zur 1994 als Inkompatibilität beschriebenen Dimerbildung kommen kann [36], wird die freie Boronsäurekomponente in einen entsprechenden Ester überführt.



Schema 9: Bildung des Dimers

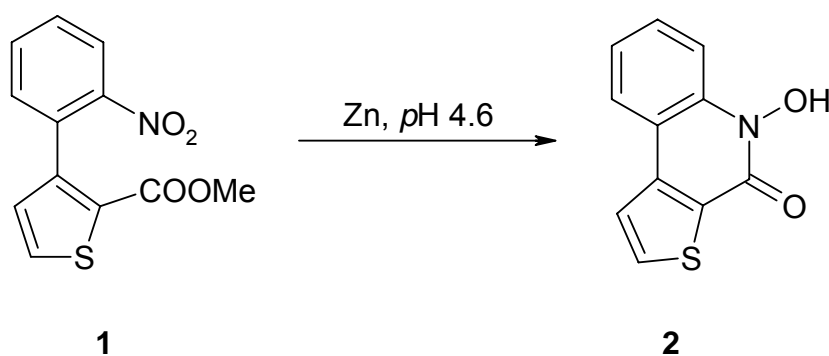
In der Literatur findet zur Veresterung häufig das 2,3-Dimethyl-2,3-butandiol („Pinakol“) Verwendung [37], so dass in dieser Synthesestrategie der 2-Aminophenylboronsäurepinakolester als Kupplungsreagenz eingesetzt wurde.

Die Umsetzung erfolgte unter den gleichen Bedingungen, die sich bei der Darstellung des *Suzuki*-Produkts **1** als optimal erwiesen haben, wobei allerdings die Ausbeute drastisch auf 12.4% abfiel. Ein Grund hierfür könnte die schlechtere Löslichkeit des lipophilen Pinakolesters im polaren Lösemittel-Gemisch sein.

Schema 10: Bildung des Lactams **3** in einer Tandemreaktion

3.1.3. Cyclisierung zur Hydroxamsäure

Um von **1** zu den gewünschten Tricyclen zu gelangen, muss eine Aminolyse des Methylesters erfolgen. Bei pH-Werten, die im neutralen bis schwach sauren Bereich liegen, lässt sich die Nitrogruppe selektiv zum Hydroxylamin reduzieren. Die anschließende intramolekulare Aminolyse liefert das 4,5-Dihydro-5-hydroxy-thieno[2,3-c]-chinolin-4-on (**2**). Dazu wird die ethanolische Lösung mit Acetat-Pufferlösung pH 4.6 versetzt. In diesem Milieu erhält man mit Zn-Granalien unter Rückfluss in befriedigenden Ausbeuten das gewünschte Produkt.



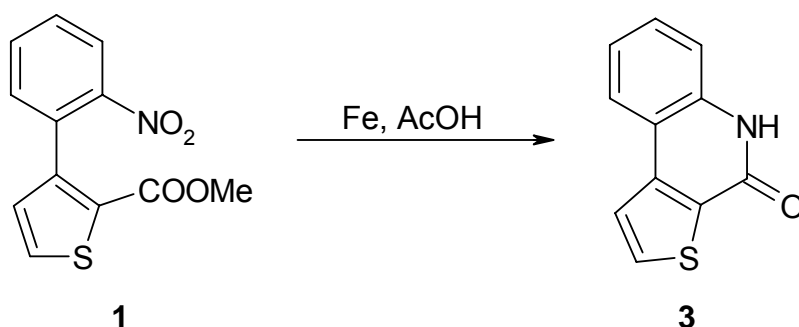
Schema 11

Um das Produkt **2** zu erhalten, wurden die Zn-Granalien abgetrennt und der entstandene Niederschlag unter Zusatz von wenigen Tropfen EtOH in HCl suspendiert.

Nach einstündigem starkem Rühren bleibt nur noch die Hydroxamsäure als Niederschlag zurück.

3.1.4. Cyclisierung zum Lactam

Ausgehend vom *Suzuki*-Produkt **1** kann unter anderen reduktiven Bedingungen auch das zur Hydroxamsäure korrespondierende Lactam **3** erhalten werden. In Abwandlung zur Hydroxamsäuresynthese wird im ungepufferten essigsäuren Medium und mit Eisen-Spänen als Reduktionsmittel gearbeitet.



Schema 12

Wird der Ansatz nach dem Entfernen der Eisen-Späne bis zur Trockene eingeeengt, kann man den verbleibenden Rückstand in Wasser aufnehmen. Durch Einstellen der Lösung auf pH ~ 1 erhält man das Lactam in sehr guten Ausbeuten.

Die bis dahin literaturbekannten spektroskopischen Daten konnten durch Messung in deuteriertem Dimethylsulfoxid, statt in Deuteriochloroform, um den ^{13}C -NMR-Datensatz erweitert werden und gleichzeitig war es mittels zweidimensionaler NMR-Techniken möglich eine Zuordnung der Protonen- und Kohlenstoff-Signale zu treffen.

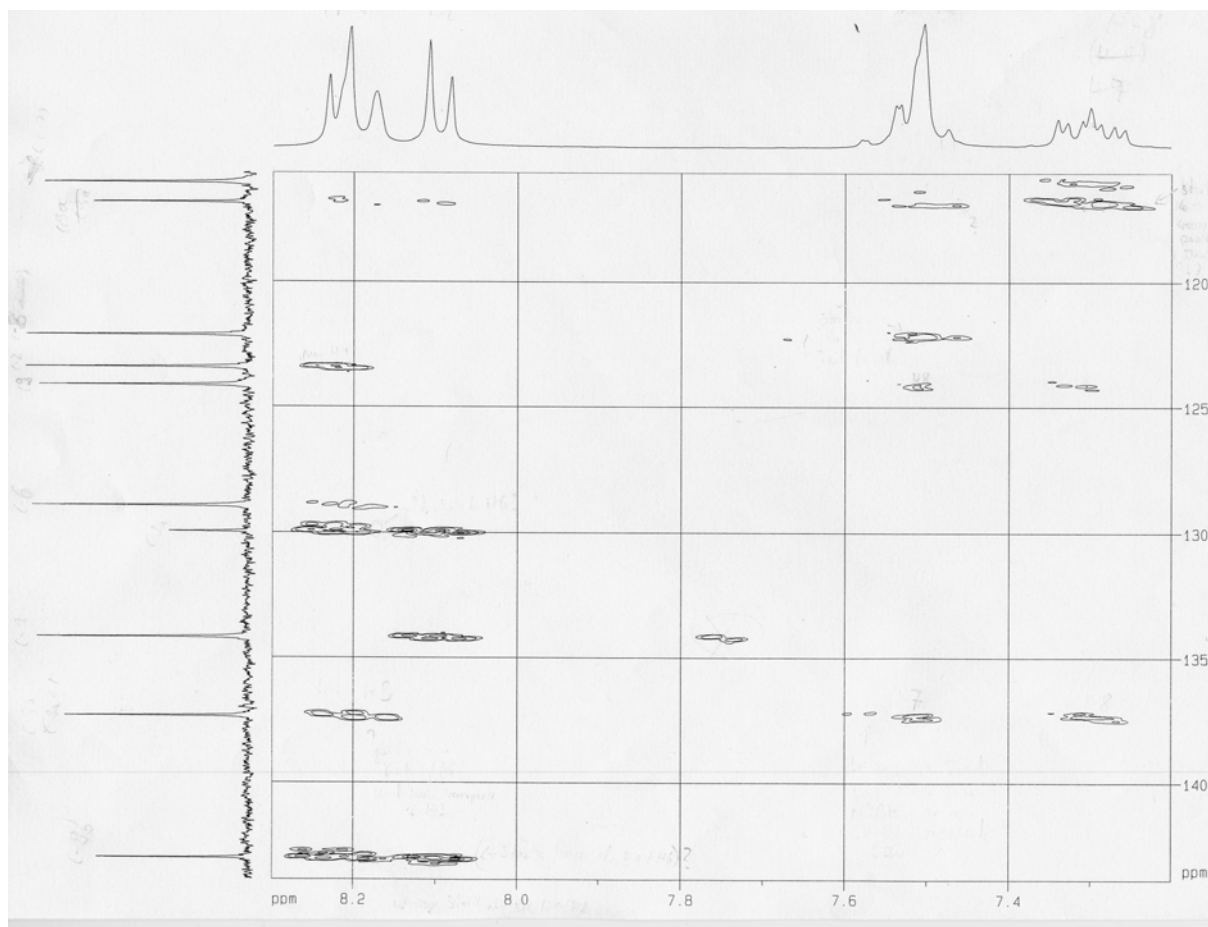


Abb. 18: ^1H , ^{13}C -HMBC-Spektrum der Substanz **3** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

Im ^1H -NMR-Spektrum erkennt man die beiden Signale der Thiophenprotonen bei $\delta = 8.09$ und $\delta = 8.22$ ppm mit einer charakteristischen Kopplungskonstante von 5.2 Hz für eine *ortho*-Kopplung in einem Thiophenring. Die beiden anderen Dubletts bei $\delta = 7.52$ ppm und bei $\delta = 8.19$ ppm gehören zu 6-H und 9-H, von denen das 6-H im tieferen Feld erscheint [38], während die beiden Tripletts bei $\delta = 7.30$ ppm und bei $\delta = 7.50$ ppm die Protonen in 7- und 8-Position kennzeichnen.

Das dazugehörige ^{13}C -NMR-Spektrum zeigt erwartungsgemäß das Signal des Carbonyl-Kohlenstoffs C-4 bei $\delta = 157.68$ ppm (nicht in Abb. 18).

Aufgrund des DEPT-Spektrums lassen sich die Signale bei $\delta = 137.34$ und $\delta = 143.01$ ppm als weitere quartäre Kohlenstoffatome identifizieren.

Im Bereich von $\delta = 116.05 - 134.18$ ppm liegen sowohl die sechs Signale für die tertiären Kohlenstoffatome als auch die beiden für die fehlenden quartären Kohlenstoffe.

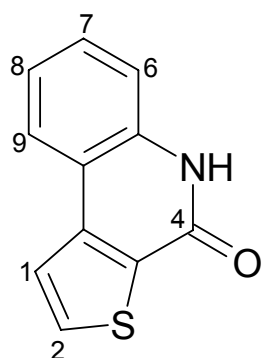
Im H,C-HMBC-Spektrum findet man neben stark ausgeprägten Kreuzpeaks über drei Bindungslängen auch solche über zwei oder vier Bindungen. So erklärt sich, dass das Carbonyl-Signal (C-4) bei $\delta = 157.68$ ppm zwei Kreuzpeaks über vier Bindungen mit 1-H und 2-H gibt. Das Kohlenstoffsignal bei $\delta = 143.01$ ppm lässt sich dem C-9b zuordnen, da es nur Korrelationspeaks mit 1-H, 2-H und 6-H besitzt.

Das Signal bei $\delta = 137.34$ ppm weist bei $\delta > 8$ ppm zwei Kreuzpeaks auf, und zwar mit 6-H und einem Thiophenproton. Dieses Kohlenstoffsignal muss folglich zu C-9a gehören, da es das einzige noch verbleibende quartäre Signal ist, welches mit zumindest einem Thiophenproton, nämlich 1-H, einen Kreuzpeak über drei Bindungslängen ergibt. Der zweite Kreuzpeak beweist die Richtigkeit der anfänglich vorgenommenen Zuordnung des Protonen-Signals bei $\delta = 8.19$ ppm zu 6-H, da von den beiden aromatischen Dubletts nur das 6-H mit C-9a einen starken Kreuzpeak geben kann.

Durch die Zuordnung des Kohlenstoffsignals bei $\delta = 129.96$ ppm zu C-3a (Kreuzpeaks mit 1-H und 2-H) muss das letzte quartäre Signal bei $\delta = 116.85$ ppm dem C-5a gehören.

Aufgrund des intensiven Korrelationspeaks mit C-5a, gehört das Triplett im höchsten Feld dem 7-H, während das zweite Triplett bei $\delta = 7.50$ ppm einen Kreuzpeak mit C-9a aufweist und damit dem 8-H zuzuordnen ist.

Die tertiären Kohlenstoffatome wurden durch das H,C-HSQC-Spektrum zugeordnet, in dem nur Korrelationspeaks über eine Bindungslänge erscheinen. Daraus ergibt sich folgende Tabelle:



| Protonen | | Kohlenstoff-Atome | |
|----------|--------------|-------------------|--------------|
| Nr. | δ ppm | Nr. | δ ppm |
| 1 | 8.22 | 1 | 134.18 |
| 2 | 8.09 | 2 | 123.41 |
| | | 3a | 129.96 |
| | | 4 | 157.68 |
| 5 | 11.94 | | |
| | | 5a | 116.85 |
| 6 | 8.19 | 6 | 124.13 |
| 7 | 7.30 | 7 | 122.12 |
| 8 | 7.50 | 8 | 116.05 |
| 9 | 7.52 | 9 | 128.93 |
| | | 9a | 137.34 |
| | | 9b | 143.01 |

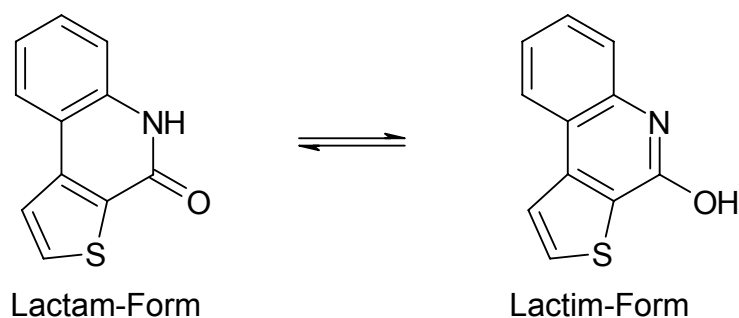
Tabelle 3: Zuordnung der Protonen- und Kohlenstoff-Signale für Verbindung **3**

Die im Vergleich zum unsubstituierten Thiophen oder Verbindung **1** festzustellende Umkehrung der chemischen Verschiebung für das zum Schwefelatom ortho- und meta-ständige Proton kann mit dem *Van-der-Waals*-Effekt erklärt werden. Dabei handelt es sich um eine starke sterische Wechselwirkung zwischen dem betreffenden Proton und einer Nachbargruppe, die, wie im Falle des Lactams **3**, ebenfalls ein Proton sein kann.

Man geht davon aus, dass es durch Deformation der Elektronenhülle zu einer un-symmetrischen Elektronenverteilung kommt, welche durch ihren paramagnetischen Effekt eine Tieffeldverschiebung bewirkt [39].

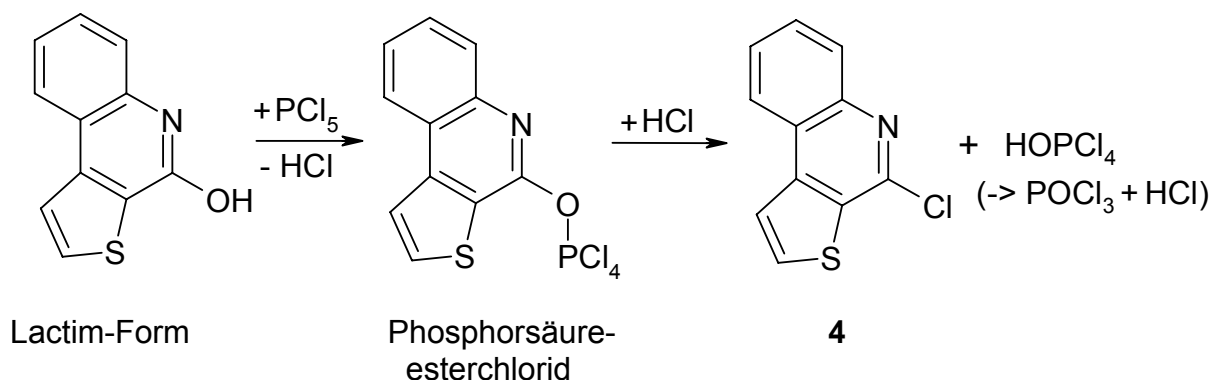
3.1.5. Darstellung des 4-Chlorthieno[2,3-c]chinolins

Nach einer im Arbeitskreis etablierten Methode [28] ist es möglich, aus dem Lactam **3** durch rückfließendes Erhitzen in Phosphoroxychlorid als Lösemittel und Reaktand, unter Zusatz von Phosphorpentachlorid, das chlorierte Thienochinolin **4** zu erhalten. Das Lactam reagiert aus der tautomeren Lactim-Form.



Schema 13

Analog zur Darstellung von Alkylchloriden aus Alkoholen bilden die Lactime mit den anorganischen Säurechloriden die entsprechenden Ester. Der dabei freigesetzte Chlorwasserstoff bewirkt dann die Bildung des gewünschten 4-Chlorthieno[2,3-*c*]-chinolins (**4**).



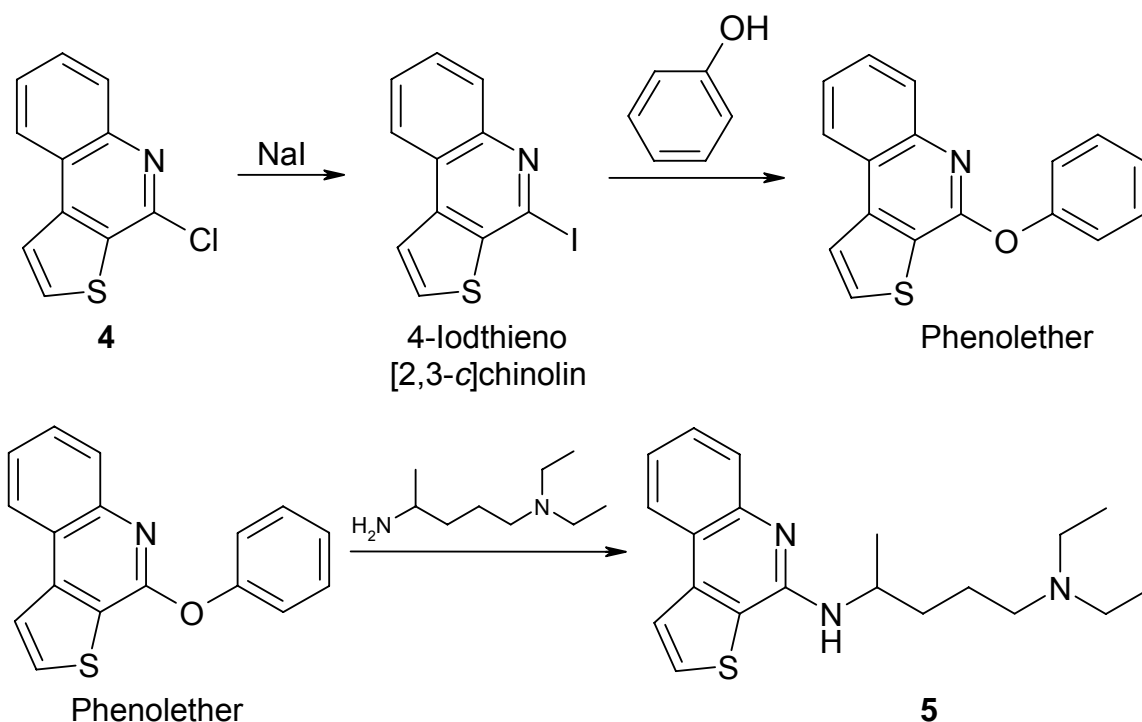
Schema 14

3.1.6. Umsetzung mit *N*-Nucleophilen

3.1.6.1. *N*¹,*N*¹-Diethyl-1,4-pentandiamin („Novaldiaminbase“)

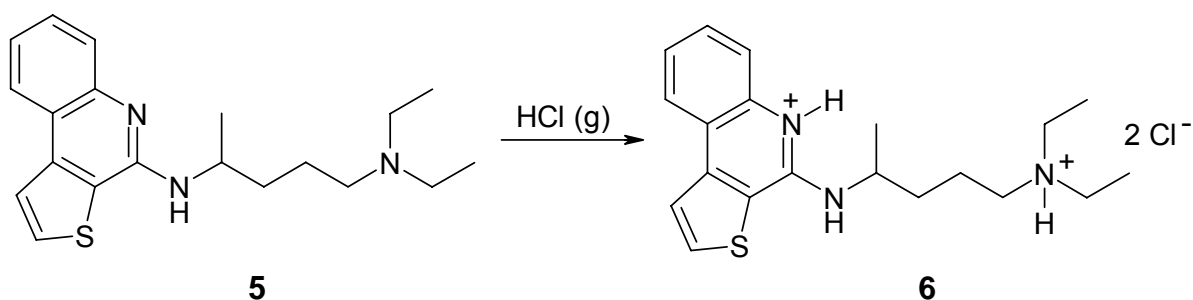
Chloroquin-analoge Substanzen sollten durch die Phenolschmelze nach *Andersag* zugänglich sein [18]. Hierbei werden die Chlorverbindung und die Novaldiaminbase in Gegenwart von Phenol und Natriumiodid zur Reaktion gebracht.

Im ersten Schritt wird das Chloratom durch das eingesetzte Natriumiodid in einem Finkelstein-Austausch substituiert. Im nächsten Schritt kann nun das C-4 des 4-Chlorthieno[2,3-*c*]chinolins (**4**) durch das im Überschuss eingesetzte Phenol nucleophil angegriffen werden, und durch Substitution des Iodatoms, welches als weiches Nucleophil eine bessere Abgangsgruppe als das Chloratom darstellt, entsteht der entsprechende Phenolether. Dieser ist genügend aktiviert und reagiert mit dem *N*¹,*N*¹-Diethyl-1,4-pentandiamin zum gewünschten Produkt **5**.



Schema 15

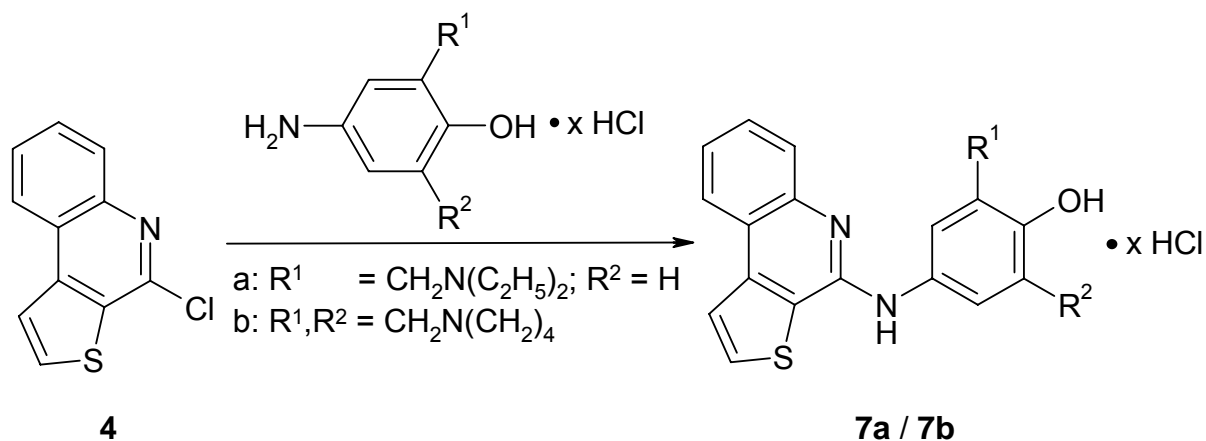
Die als Öl anfallende Substanz **5** wurde durch Einleiten von HCl-Gas in eine etherische Lösung in das kristalline Dihydrochlorid **6** überführt, welches auf Wirksamkeit gegen *P. falciparum* getestet werden sollte.



Schema 16

3.1.6.2. *p*-Phenol-Mannich-Basen

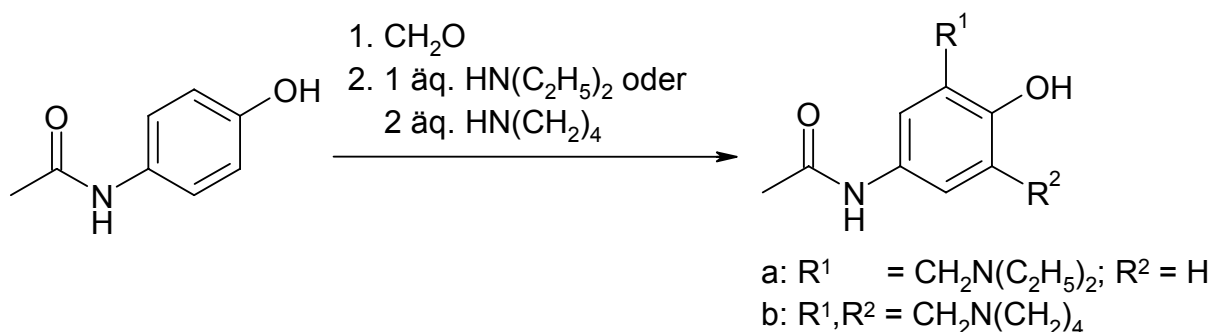
Für die Darstellung von Substanzen mit partiell aromatischer Seitenkette [29;40] wurde die Verbindung **4** mit äquimolaren Mengen des Hydrochlorids der betreffenden Seitenkette in Ethylenglycolmonoethylether zur Reaktion gebracht.



Schema 17

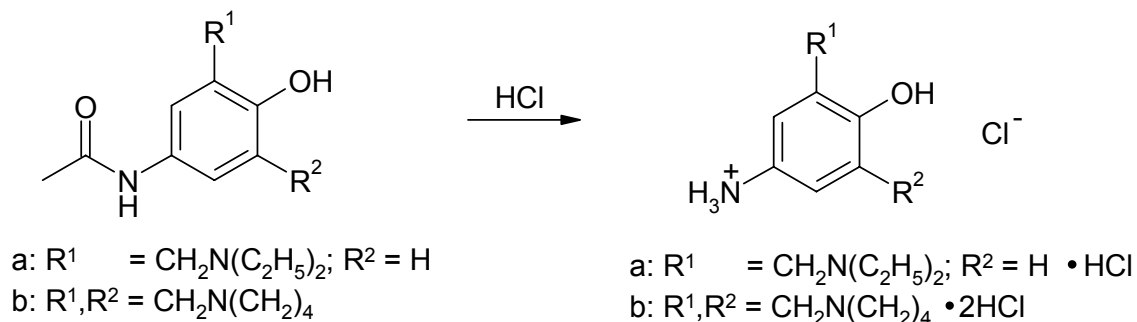
Um Zersetzungsprodukte und verbleibende Edukte abzutrennen wird bei der Aufarbeitung das Rohprodukt aus einer Mischung von n-Hexan / EtOAc / EtOH umkristallisiert.

Die Seitenketten können nach Burckhalter [29] ausgehend von Paracetamol in einer *Mannich-Reaktion* hergestellt werden.



Schema 18

Die mono- bzw. bis-aminomethylierten *p*-Hydroxyacetanilide liefern nach saurer Hydrolyse die zur weiteren Umsetzung benötigten Hydrochloride.



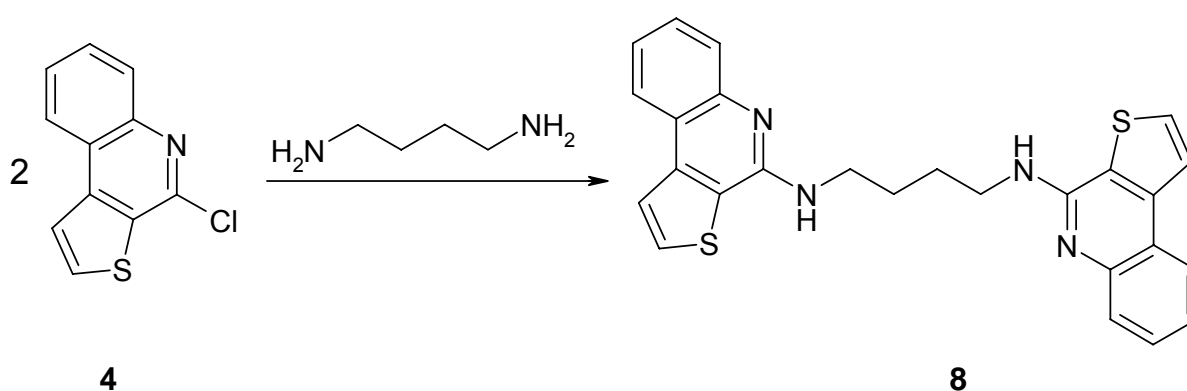
Schema 19

3.1.6.3. Aliphatische Diamine

Durch die Verbrückung zweier aromatischer Systeme mittels eines aliphatischen Verbindungsstückes, erhält man strukturell neuartige Substanzen, die eine gute Wirkung gegen Chloroquin-resistente *P. falciparum*-Stämme besitzen [30;41].

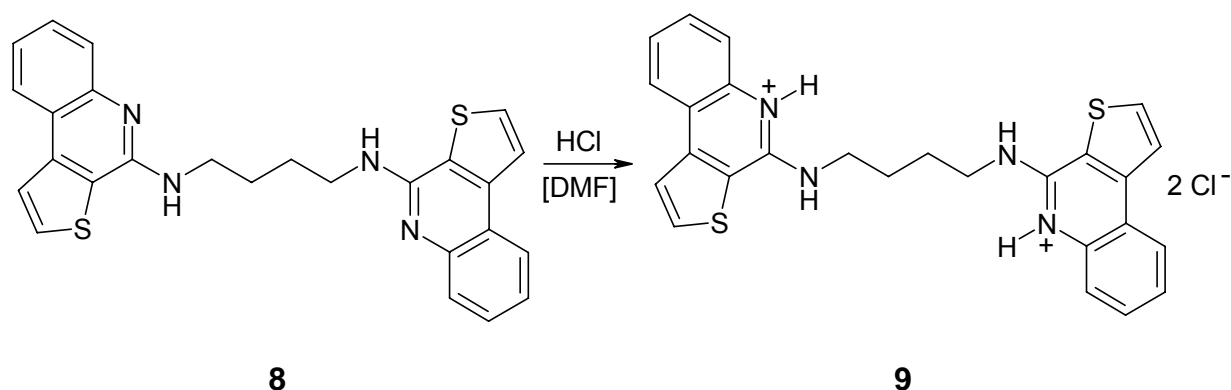
Hierfür wurde die Verbindung **4** ebenfalls nach der Phenolschmelze von *Andersag* umgesetzt, wobei im Vergleich zu der Chloroquin-analogen Verbindung mit der doppelten Äquivalentzahl gearbeitet und die Aufarbeitung optimiert wurde.

Eine große Wirksamkeit konnte für Verbindungen nachgewiesen werden, für die als Linker das 1,4-Butandiamin („Putrescin“) eingesetzt wurde [30].



Schema 20

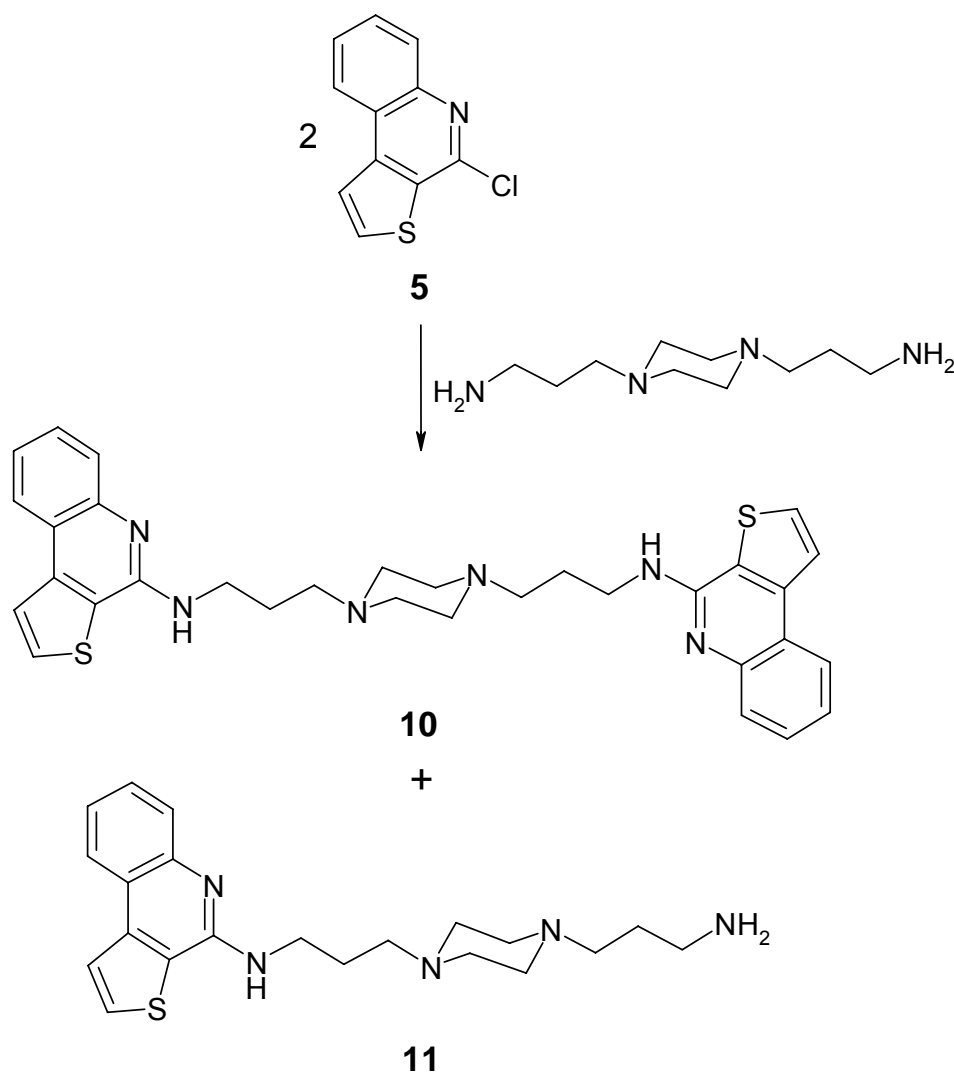
Das als Testsubstanz eingesetzte Dihydrochlorid erhält man, indem HCl-Gas durch eine Lösung von **8** geleitet wird. Aufgrund der schlechten Löslichkeit der Base, ist es notwendig als Lösemittel DMF zu wählen. Nach dem Einleiten wird die DMF-Menge nach Verdünnen mit Wasser durch azeotrope Destillation auf ein Drittel reduziert. Man fällt das Dihydrochlorid **9** durch Überschichten der Lösung mit H_2O .



Schema 21

Durch Verknüpfung der beiden aromatischen Tricyclen mit *N,N'*-Bis(3-aminopropyl)piperazin als aliphatischer Amino-Komponente sollte die Löslichkeit der entstehenden Produkte erhöht werden.

Die Darstellung erfolgte, wie für das Butandiamin-Derivat beschrieben, mittels der Phenolschmelze. Diese Abwandlung zur Literaturvorschrift [41] verschlechterte die Ausbeute für das gewünschte Produkt **10** erheblich.



Schema 22

Unter diesen drastischen Bedingungen entstand ein zweites Produkt **11**, welches flashchromatographisch abgetrennt und identifiziert werden konnte.

Obwohl die Verbindung **10** im Vergleich zur Verbindung **8** eine wesentlich bessere Löslichkeit in organischen Lösemitteln besitzt, konnte für die Überführung der Base in das Tetrahydrochlorid **12** keine etherische Lösung verwendet werden. Es wurde auf Chloroform als Lösemittel zurückgegriffen, da darin evtl. mitgeschleppte Verun-

reinigungen in Lösung bleiben, während das gebildete Salz ein geringeres Löslichkeitsprodukt aufweisen sollte.

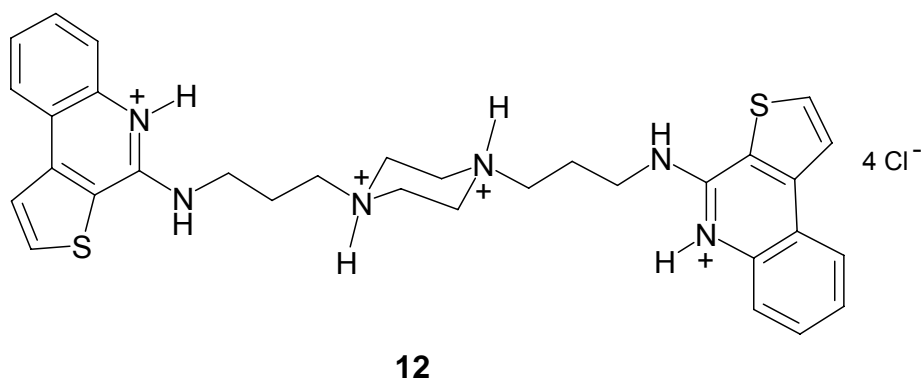


Abb. 19

Das Tetrahydrochlorid der Verbindung **11** erwies sich als sehr hygroskopisch, so dass die Salzbildung mit Hilfe einer anderen Säure erfolgen musste.

Nach einer im Arbeitskreis etablierten Methode wurde die ethanolische Lösung der Base mit Perchlorsäure 70% überschichtet und die Ausbeute des Tetraperchlorats **13** durch Zugabe von Diethylether erhöht.

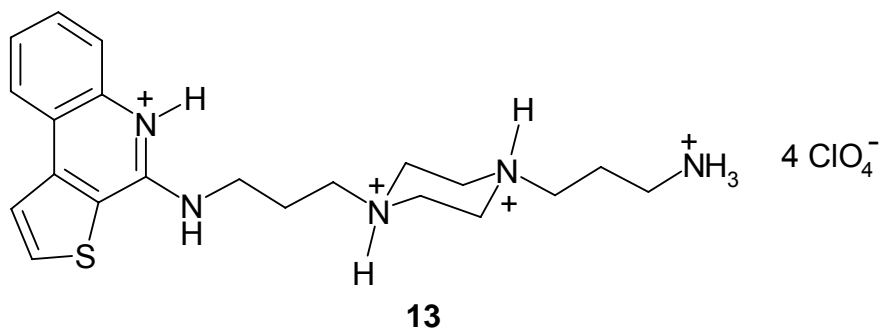
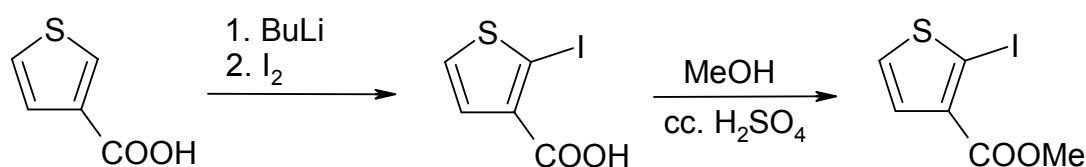


Abb. 20

3.2. Thieno[3,2-c]chinoline

3.2.1. Darstellung des 2-Iodthiophen-3-carbonsäuremethylesters

Das in 2-Position iodierter Thiophenderivat wurde ausgehend von der Thiophen-3-carbonsäure hergestellt. Im ersten Schritt erfolgte die Einführung des Halogensubstituenten nach einer Vorschrift von *Takahashi et al.* aus dem Jahr 1993 [42]. Der Austausch von Lithium-diisopropylamid durch Butyllithium bewirkte eine Erhöhung der Ausbeute auf über 90%.

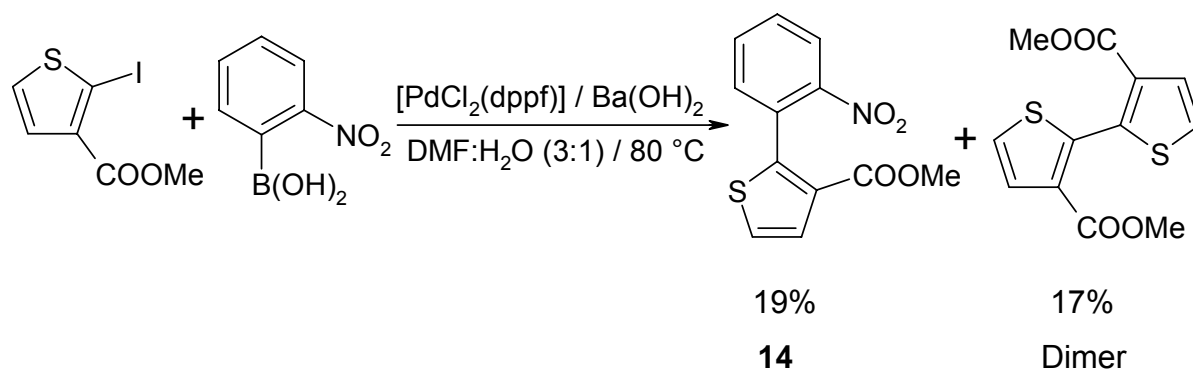


Schema 23

Die Überführung der Säurefunktion in den Methylester erfolgte sauer katalysiert in Methanol als Lösemittel und Reaktand.

3.2.2. Suzuki-Kupplung mit 2-Nitrophenylboronsäure

Setzt man den 2-Iodthiophen-3-carbonsäuremethylester unter den für den stellungsisomeren 3-Iodthiophen-2-carbonsäuremethylester optimierten Reaktionsbedingungen um, so erhält man eine wesentlich geringere Ausbeute an *Suzuki*-Produkt (19%). In gleichem Maße (17%) konnte ein Nebenprodukt isoliert werden, das nach dessen Strukturaufklärung als literaturbekanntes [43] Dimer der Thiophen-Komponente identifiziert wurde (*Tabelle 4*; Versuch 1).



Schema 24

Die Entstehung kann mit Hilfe der Elektronenverteilung im unsubstituierten Thiophen und in den beiden Iod-substituierten Thiophencarbonsäureestern erklärt werden, wobei negative Werte einen relativen Elektronenüberschuss anzeigen, und die Höhe dieses Überschusses proportional zum Zahlenwert ist.

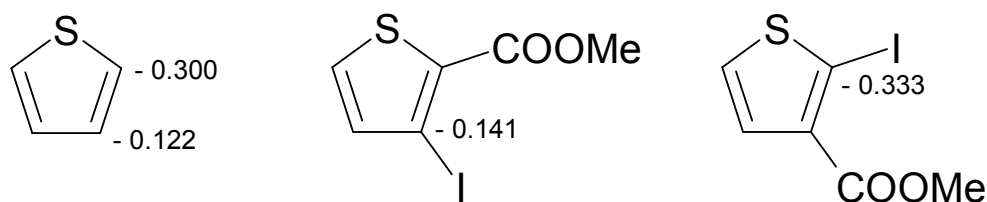


Abb. 21

Aufgrund der größeren Elektronendichte an den zum Schwefelatom α -ständigen Kohlenstoffatomen besitzen diese Atome in Reaktionen, bei denen das Thiophen als Nucleophil fungiert, eine höhere Reaktivität im Vergleich zu den β -ständigen. Dieser Unterschied wird noch durch die beiden Iod-Substituenten verstärkt.

Belegt wird diese erhöhte Reaktivität durch eine Veröffentlichung von *Gronowitz* und *Vilks*, in welcher Transmetallierungs-Reaktionen zwischen dem 2,3,5-Triiodthiophen und Butyllithium beschrieben werden. Hierbei erfolgt die Transmetallierung zuerst in α -Stellung [44]. Ergänzend konnte gezeigt werden, dass die elektrophile Einführung eines Iodatoms nicht selektiv in 3- bzw. 4-Position gelingt [44;45].

Beim zweiten Schritt im Katalyse-Zyklus, der Transmetallierung, kommt es nun zum Einen aufgrund der hohen Nucleophilie und zum Anderen durch die starke Polarisierung der Kohlenstoff-Iod-Bindung im Thiophenderivat zu einer Konkurrenzreaktion zwischen diesem und dem *at*-Komplex der 2-Nitrophenylboronsäure.

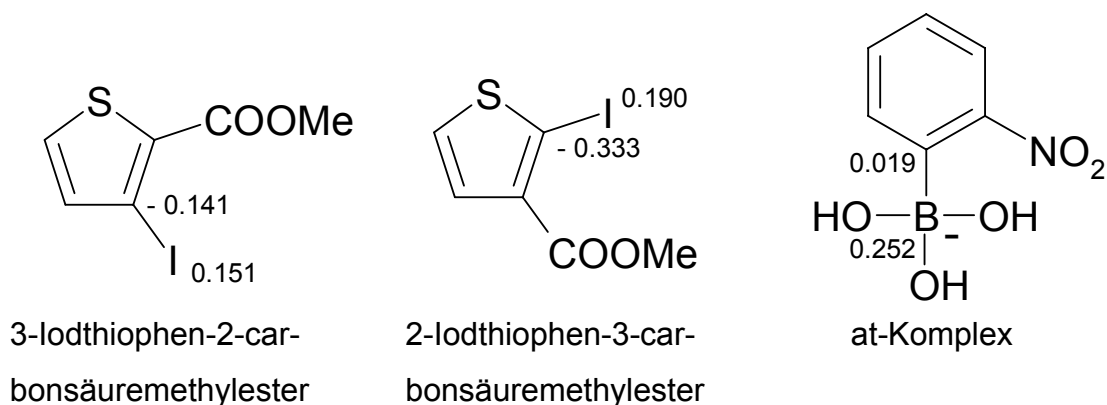


Abb. 22

Durch den stärkeren Unterschied in der Elektronendichte und der damit verbundenen Polarisierung der kovalenten Bindung kann im Falle des 2-Iodthiophen-3-carbonsäuremethylesters mit gleicher Wahrscheinlichkeit die Übertragung eines zweiten Thiophens an Stelle der Boronsäurekomponente erfolgen. Dadurch kommt es nicht zur Bildung einer Palladium-Spezies mit den Resten R^1 und R^2 , sondern es entsteht eine Palladium-Spezies mit zwei identischen Resten R^1 .

Da unter diesen Reaktionsbedingungen der zweikernige Palladium-Katalysator eine zu große Aktivität in Bezug auf das Thiophenderivat besitzt, kam in Anlehnung an *Sotelo* und *Ravina* [46], die ebenfalls in 2-Position substituierte Thiophene verwenden, der Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)-Katalysator zum Einsatz.

Desweiteren wurde als Lösemittel 1,2-Dimethoxyethan (DME) und als Base Natriumcarbonat-Lösung verwendet. Unter diesen Bedingungen konnte zum einen die Bildung des unerwünschten Bithiophenderivats unterdrückt und zum anderen die Ausbeute auf über 70% gesteigert werden (*Tabelle 4*; Versuch 2). Der Versuch 3, durch erneuten Austausch des Katalysators eine Steigerung der Ausbeute zu erreichen, führte wiederum zu dem unerwünschten Bithiophen, wenn gleich das Verhältnis von Bithiophen zu *Suzuki*-Produkt wesentlich besser ist (*Tabelle 4*; Versuch 3).

Ein weiterer Versuch bestätigte die Überlegenheit einer Natriumcarbonat-Lösung gegenüber einer Kaliumcarbonat-Lösung (*Tabelle 4*; Versuch 4 ↔ Versuch 2).

| Versuch-Nr. | Katalysator | Temperatur [°C] | Base | Lösemittel | Bithiophen [%] | <i>Suzuki</i> -Produkt [%] |
|-------------|------------------------------------|-----------------|---|----------------------------|----------------|----------------------------|
| 1 | [PdCl ₂ dppf] | 80 | Ba(OH) ₂ | DMF:H ₂ O (3:1) | 17 | 19 |
| 2 | Pd(PPh ₃) ₄ | Δ | 2-M Na ₂ CO ₃ -Lsg. | DME | | 76 |
| 3 | [PdCl ₂ dppf] | Δ | 2-M Na ₂ CO ₃ -Lsg. | DME | < 10 | 38 |
| 4 | Pd(PPh ₃) ₄ | Δ | 2-M K ₂ CO ₃ -Lsg. | DME | | 46 |

Tabelle 4: Reaktionsbedingungen für die Suzuki-Reaktion für Verbindung 14

Bei dem *Suzuki*-Produkt **14** erfolgte die Signalzuordnung wieder durch das H,C-HMBC-Spektrum.

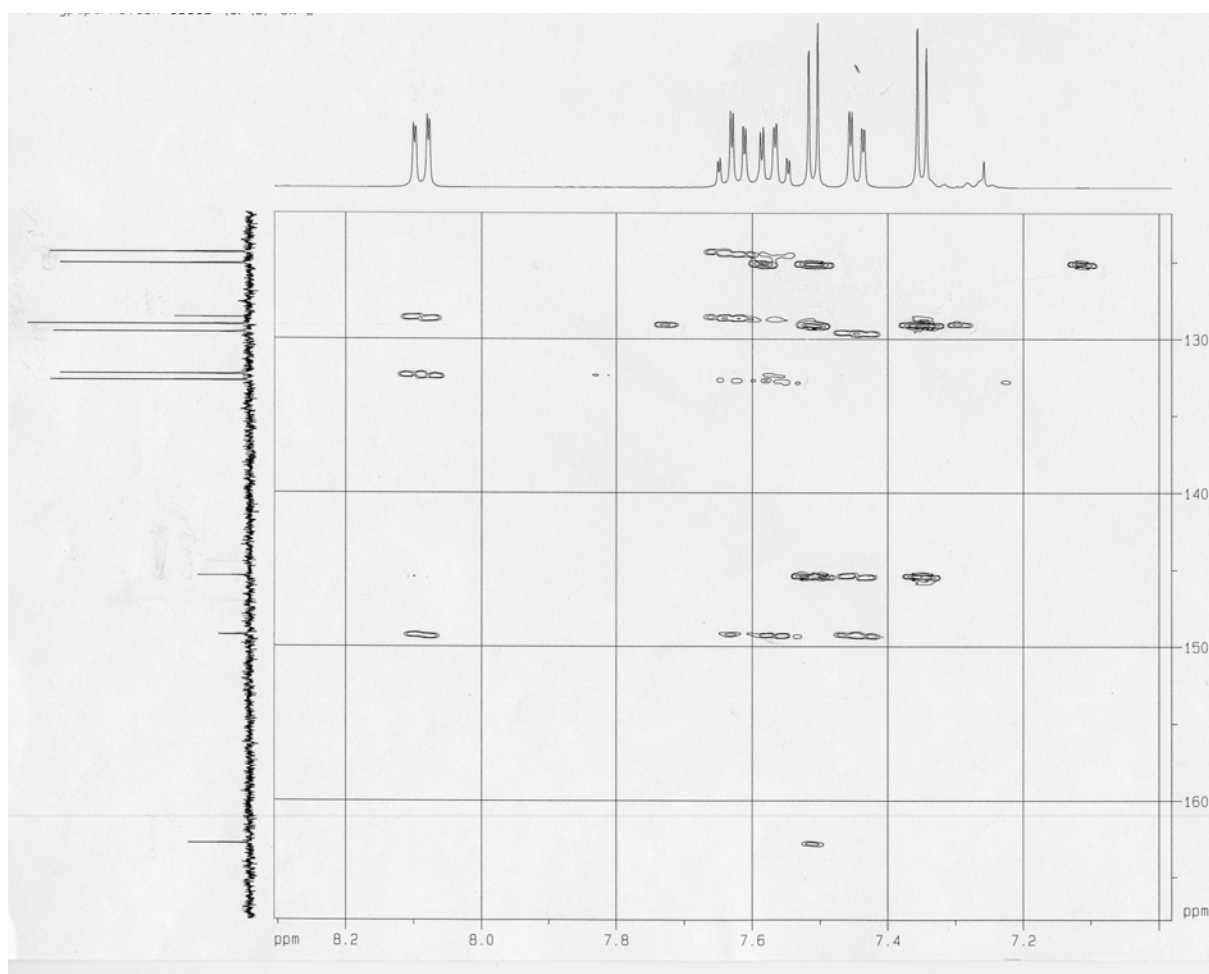


Abb. 23: $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum der Substanz **14** in CDCl_3

Bei der Auswertung der ^1H -Dimension fallen wieder die beiden Thiophen-Protonen als Dubletts bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 7.35$ ppm und $\delta = 7.51$ ppm und einer typischen Kopplungskonstanten von 5.3 Hz auf. Ferner existiert ebenfalls ein tieffeldverschobenes Doppeldublett, das dem zur Nitrogruppe *ortho*-ständigen 3'-H zugeordnet werden kann. Das Dublett des 6'-H, welches ebenfalls als Dublett vom Dublett aufspaltet, erscheint bei $\delta = 7.45$ ppm und die beiden noch fehlenden Doppeltripletts liegen bei $\delta = 7.57$ ppm und $\delta = 7.63$ ppm. Schließlich erkennt man bei $\delta = 3.65$ ppm das Signal für den Methylester mit einer Integralthöhe für drei Protonen.

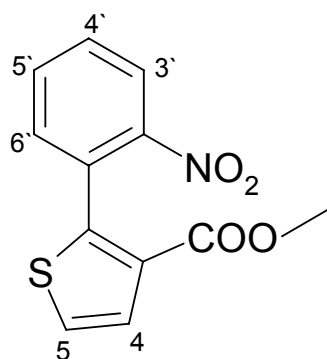
Die im ^{13}C -Spektrum an Hand ihrer chemischen Verschiebung sofort zuzuordnenden Signale sind die bei $\delta = 162.81$ ppm für das Carbonyl-Kohlenstoffatom des Methyl-esters und bei 149.27 ppm für das C-2' mit der stark elektronenziehenden Nitrogruppe als kovalenten Bindungspartner.

Durch den über drei Bindungslängen erfolgenden Kreuzpeak des Carbonyl-Kohlenstoffatoms mit dem Thiophen-Dublett bei $\delta = 7.51$ ppm ist dieses als 4-H zu

identifizieren. Das Kohlenstoff-Signal bei $\delta = 145.41$ ppm besitzt drei Korrelationspeaks über die für diese Schnittebene optimale Entfernung von drei Bindungen mit 4-H, 5-H und 6'-H, so dass es dem zum Schwefelatom α -ständigen quartären C-2 zugeordnet werden kann. Bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 128.63$ ppm liegt das Signal für C-1', erkennbar an den beiden Kreuzpeaks mit 3'-H und einem Triplet, das aufgrund des starken Kreuzpeaks über drei Bindungslängen dem 5'-H zugeordnet werden muss.

Im höchsten Feld für die aromatischen Kohlenstoffatome ist das Signal für C-3' feststellbar, welches erwartungsgemäß einen starken Korrelationspeak mit 5'-H und über vier Bindungslängen einen wesentlich schwächer ausgeprägten mit 4'-H ($\delta = 7.57$ ppm) liefert.

Die Identifikation des letzten quartären Kohlenstoffatoms bei $\delta = 129.10$ ppm, dem C-3, ist nur durch Einbeziehen des DEPT-Spektrums möglich, da es bei der gleichen chemischen Verschiebung wie das C-4 erscheint. Mit Hilfe des DEPT- und H,C- HSQC-Spektrums lassen sich auch die verbleibenden ^{13}C -Signale zuordnen, woraus sich folgende Tabelle ergibt:

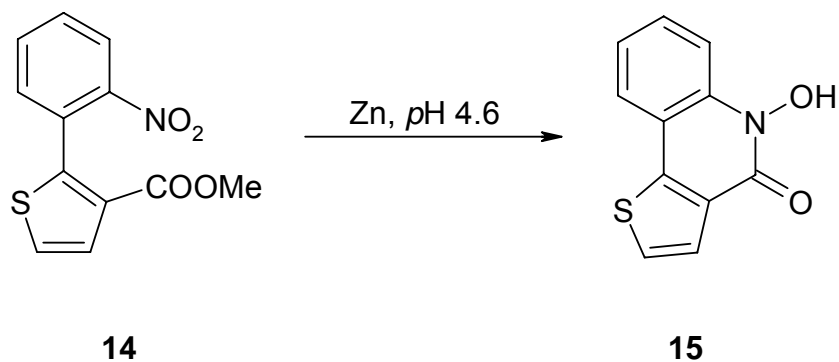


| Protonen | | Kohlenstoff-Atome | |
|-----------------|----------------|-------------------|----------------|
| Nr. | δ (ppm) | Nr. | δ (ppm) |
| | | 2 | 145.41 |
| | | 3 | 129.10 |
| 4 | 7.51 | 4 | 129.10 |
| 5 | 7.35 | 5 | 125.14 |
| | | 1' | 128.63 |
| | | 2' | 149.27 |
| 3' | 8.09 | 3' | 124.41 |
| 4' | 7.57 | 4' | 129.60 |
| 5' | 7.63 | 5' | 132.35 |
| 6' | 7.45 | 6' | 132.76 |
| CH ₃ | 3.65 | CH ₃ | 51.65 |
| | | C=O | 162.81 |

Tabelle 5: Zuordnung der Protonen- und Kohlenstoff-Signale für Verbindung **14**

3.2.3. Cyclisierung zur Hydroxamsäure

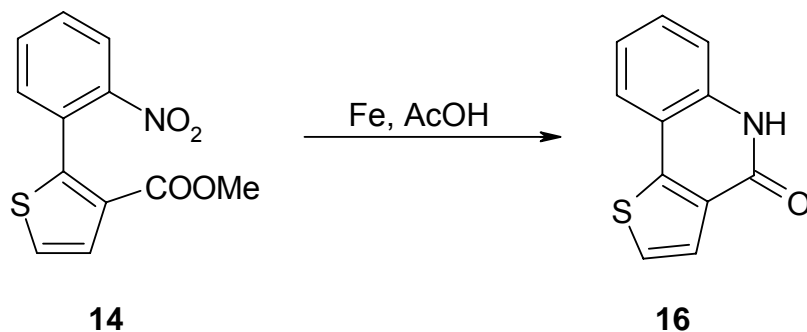
Wird die Verbindung **14** unter den in 3.1.3. beschriebenen Bedingungen behandelt, erhält man erwartungsgemäß die stellungsisomere Hydroxamsäure **15**.



Schema 25

3.2.4. Cyclisierung zum Lactam

Zum Lactam **16** gelangt man durch Umsetzung des *Suzuki*-Produkts **14** mit Reduktionsmitteln im essigsäuren Medium.



Schema 26

Auch für diese Substanz konnten die Protonen- und Kohlenstoff-Signale durch die zweidimensionale NMR-Technik eindeutig zugeordnet werden.

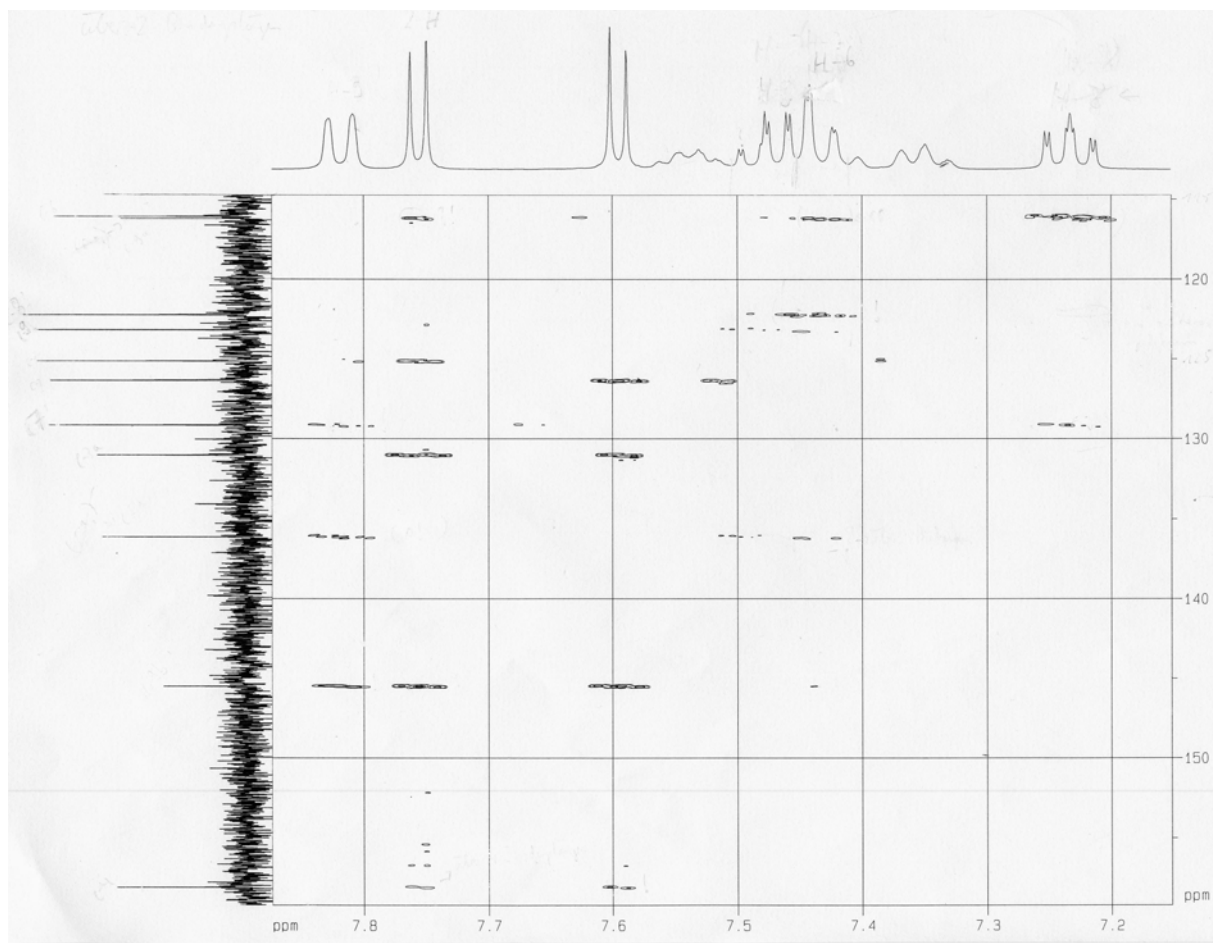


Abb. 24: $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum der Substanz **16** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

In der ^1H -Dimension können zunächst die Signale bei $\delta = 7.60$ und $\delta = 7.76$ ppm durch ihre Kopplungskonstante von 5.2 Hz eindeutig als Thiophenprotonen identifiziert werden. Die beiden Triplets für 7-H und 8-H liegen bei $\delta = 7.48$ ppm bzw. $\delta = 7.23$ ppm. Die beiden Dubletts des 6-H ($\delta = 7.43$) und 9-H ($\delta = 7.82$ ppm) können an Hand der Korrelationspeaks zugeordnet werden (s. u.).

In der ^{13}C -Dimension kann die Zuordnung der zwei Signale im tiefsten Feld analog zum 4,5-Dihydrothieno[2,3-*c*]chinolin-4-on (**3**) erfolgen, so dass das Signal bei $\delta = 158.09$ ppm wieder dem C-4 gehört. Dasjenige bei $\delta = 145.49$ ppm kann durch seine Kreuzpeaks mit den beiden Thiophenprotonen C-9b zugeordnet werden.

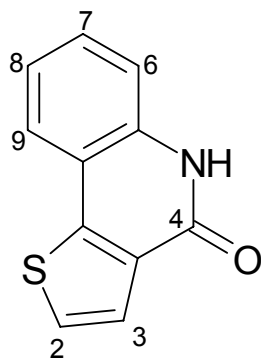
Die Differenzierung der Thiophenprotonen kann über die Intensität der Kreuzpeaks mit C-4 erfolgen: Das 2-H sollte, wenn überhaupt, nur einen schwachen Peak mit dem Carbonyl-Kohlenstoffatom geben da hier die Kopplung über vier Bindungslängen erfolgt, während man für 3-H einen Kreuzpeak über drei Bindungslängen finden muss. Vergleicht man nun die zu erwartenden Korrelationspeaks mit denen im

Spektrum, gehört das Dublett im tieferen Feld bei $\delta = 7.76$ ppm dem 2-H und das andere Dublett bei $\delta = 7.60$ ppm dem 3-H.

Ein Unterschied zwischen den beiden Verbindungen **3** und **16** liegt in der umgekehrten Abfolge der Protonen 6-H und 9-H aufgrund des im Phenylring erkennbaren *Van-der-Waals-Effekts*. Die Richtigkeit der Zuordnung von 9-H zum Dublett im tiefsten Feld ($\delta = 7.82$ ppm) wird durch den starken Kreuzpeak mit C-9b bewiesen, denn die Entfernung zwischen 9-H und C-9b beträgt drei Bindungslängen, während C-9b und 6-H über die ungünstigere Entfernung von vier Bindungslängen miteinander koppeln müssen. Im Umkehrschluss ergibt sich die Zuordnung des Signals bei $\delta = 7.43$ ppm zu 6-H.

Die chemische Verschiebung für C-3a von $\delta = 131.03$ ppm und C-9a von $\delta = 116.21$ ppm kann zum Einen über die Kreuzpeaks von C-3a mit 2-H und 3-H und zum Anderen durch diejenigen von C-9a mit 7-H und 8-H belegt werden. Der Korrelationspeak mit 9-H ermöglicht die Zuordnung des Signals bei $\delta = 136.12$ ppm zu C-5a.

Unter Einbeziehung des DEPT- und H,C-HSQC-Spektrums erhält man die in folgender Tabelle aufgeführte Zuordnung:



| Protonen | | Kohlenstoff-Atome | |
|----------|--------------|-------------------|--------------|
| Nr. | δ ppm | Nr. | δ ppm |
| 2 | 7.76 | 2 | 126.34 |
| 3 | 7.60 | 3 | 125.13 |
| | | 3a | 131.03 |
| | | 4 | 158.09 |
| 5 | 11.75 | | |
| | | 5a | 136.12 |
| 6 | 7.43 | 6 | 116.09 |
| 7 | 7.48 | 7 | 129.14 |
| 8 | 7.23 | 8 | 122.24 |
| 9 | 7.82 | 9 | 123.18 |
| | | 9a | 116.21 |
| | | 9b | 145.49 |

Tabelle 6: Zuordnung der Protonen- und Kohlenstoff-Signale für Verbindung **16**

Interessant an der Verbindung **16** ist, dass hierbei die beiden Thiophenprotonen, im Unterschied zum stellungsisomeren Lactam **3** keine Umkehrung ihrer chemischen Verschiebung erfahren; d.h. das Signal im tieferen Feld ist dem Proton in 2-Position zuzuordnen, während das um 0.16 ppm hochfeldverschobene zu demjenigen in 3-Position gehört.

Die Umkehrung für die beiden zur Stickstofffunktion ortho- bzw. meta-ständigen Protonen im Phenylring (9-H erscheint gegenüber dem 6-H im tieferen Feld) ist ein Beweis dafür, dass der *Van-der-Waals-Effekt* für die Umkehrung der Signale verantwortlich ist.

Beim 4,5-Dihydrothieno[3,2-*c*]chinolin-4-on (**16**) wird die Deformation der Elektronenhülle des in 9-Position befindlichen Protons durch den großen *Van-der-Waals-Radius* des Schwefelatoms mit seinen beiden freien Elektronenpaaren hervorgerufen.

In der Kalottendarstellung der beiden Lactame **3** und **16** erkennt man zum Einen die große räumliche Nähe der beiden Protonen 1-H und 9-H für das [2,3-*c*]-verknüpfte Lactam **3** und zum Anderen den annähernd gleichen Abstand des Protons in 9-Position zu den freien Elektronenpaaren des Schwefelatoms für das Lactam **16**.

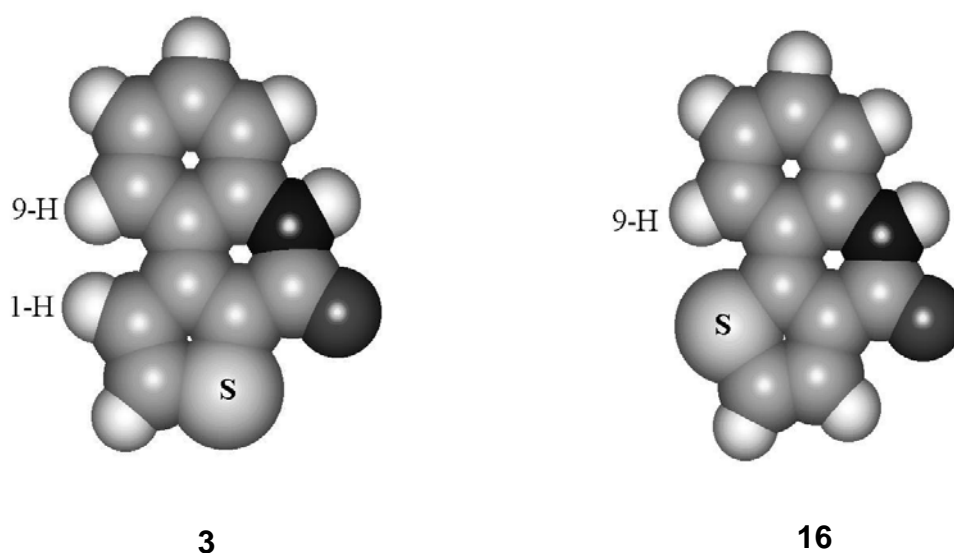
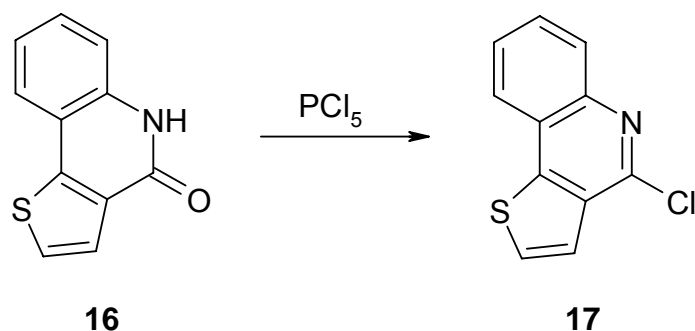


Abb. 25: Kalottendarstellung für Verbindung **3** und **16**

3.2.5. Darstellung des 4-Chlorthieno[3,2-c]chinolins

Erhitzt man das Lactam **16** in Phosphoroxychlorid, dem zur Reaktivitätssteigerung Phosphorpentachlorid zugesetzt wird, erhält man die zur Verbindung **4** stellungsisomere Substanz **17**.



Schema 27

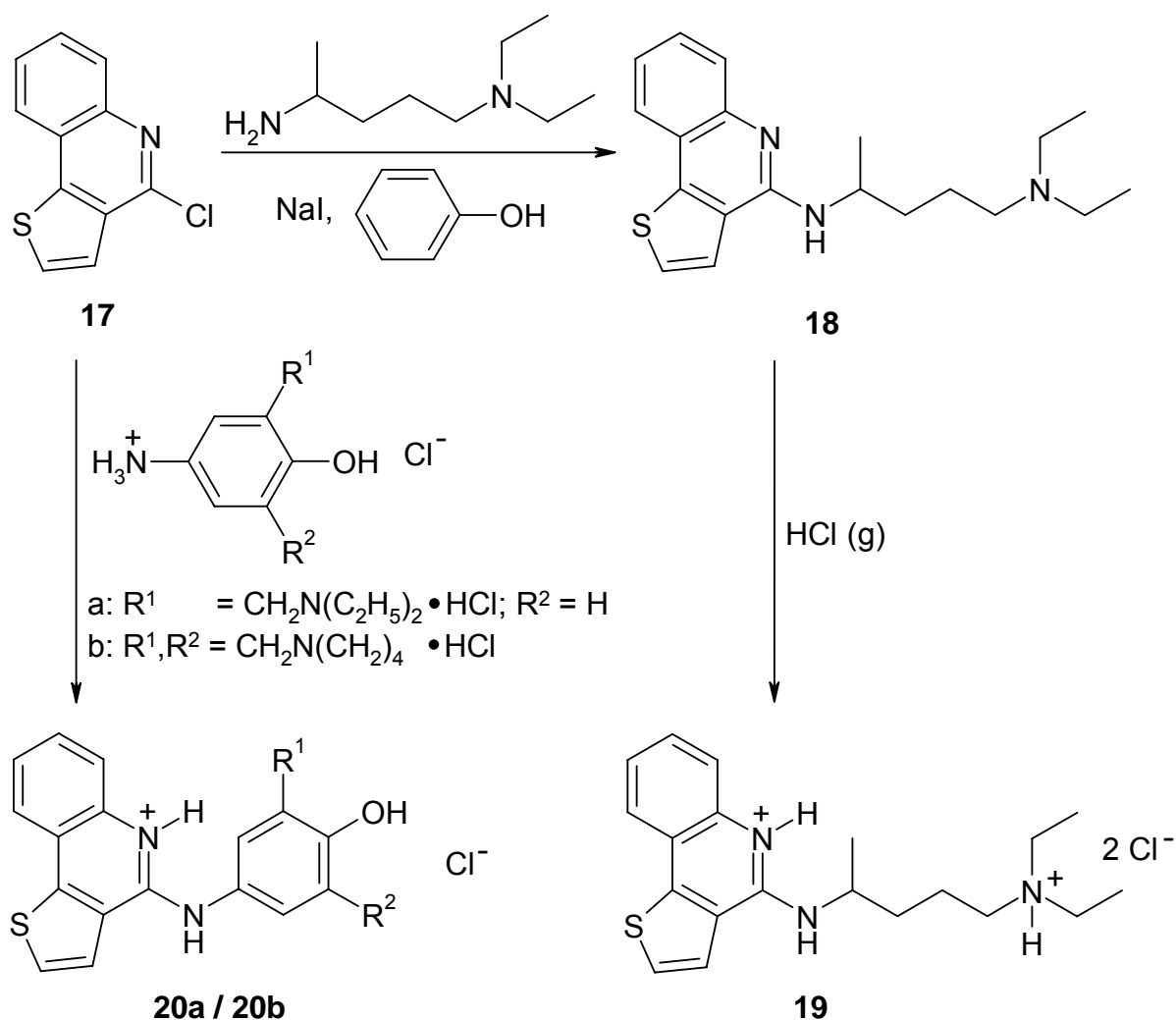
3.2.6. Umsetzung mit *N*-Nucleophilen

3.2.6.1. *N*¹,*N*¹-Diethyl-1,4-pentandiamin („Novaldiaminbase“)

Die Darstellung der Chloroquin-analogen Verbindung **18** erfolgt unter den gleichen Bedingungen, wie für das [2,3-*c*]-verknüpfte Thienochinolin. Die Testsubstanz **19** wurde ebenfalls durch Einleiten von HCl-Gas in eine etherische Lösung der freien Base **18** erhalten.

3.2.6.2. *p*-Phenol-Mannich-Basen

Nach 3.1.6.2. konnten die Amodiaquin- und Pyronaridin-analogen Verbindungen **20a** und **20b** dargestellt werden.



Schema 28

3.2.6.3. Aliphatische Diamine

Um herauszufinden, ob und in welchem Maße die Position des Schwefelatoms im Tricyclus die Wirksamkeit der über einen Linker verbundenen Substanzen beeinflusst, wurden auch die, zu den auf Seite 29 – 31 erwähnten Substanzen, stellungsisomeren Verbindungen mit [3,2-*c*]-Verknüpfung im Thienochinolin-Heterocyclus hergestellt.

Erwartungsgemäß erhielt man unter gleichen Bedingungen mit Butandiamin als Linker auch annähernd identische Ausbeuten für die Substanz **21**. Durch Umsetzung des 4-Chlorthieno[3,2-*c*]chinolins (**17**) mit N,N' -Bis(3-aminopropyl)piperazin sind die disubstituierte Verbindung **22** und die monosubstituierte Substanz **23** darstellbar.

Die entsprechenden Salze **24** und **25** wurden ebenfalls unter den bekannten Bedingungen, durch Einleiten von Chlorwasserstoff-Gas in die Lösung der Substanzen in DMF (**21**) bzw. Chloroform (**22**) erhalten. Die Darstellung des Perchlorats **26** erfolgt durch Fällung aus einer ethanolischen Lösung aus **23**.

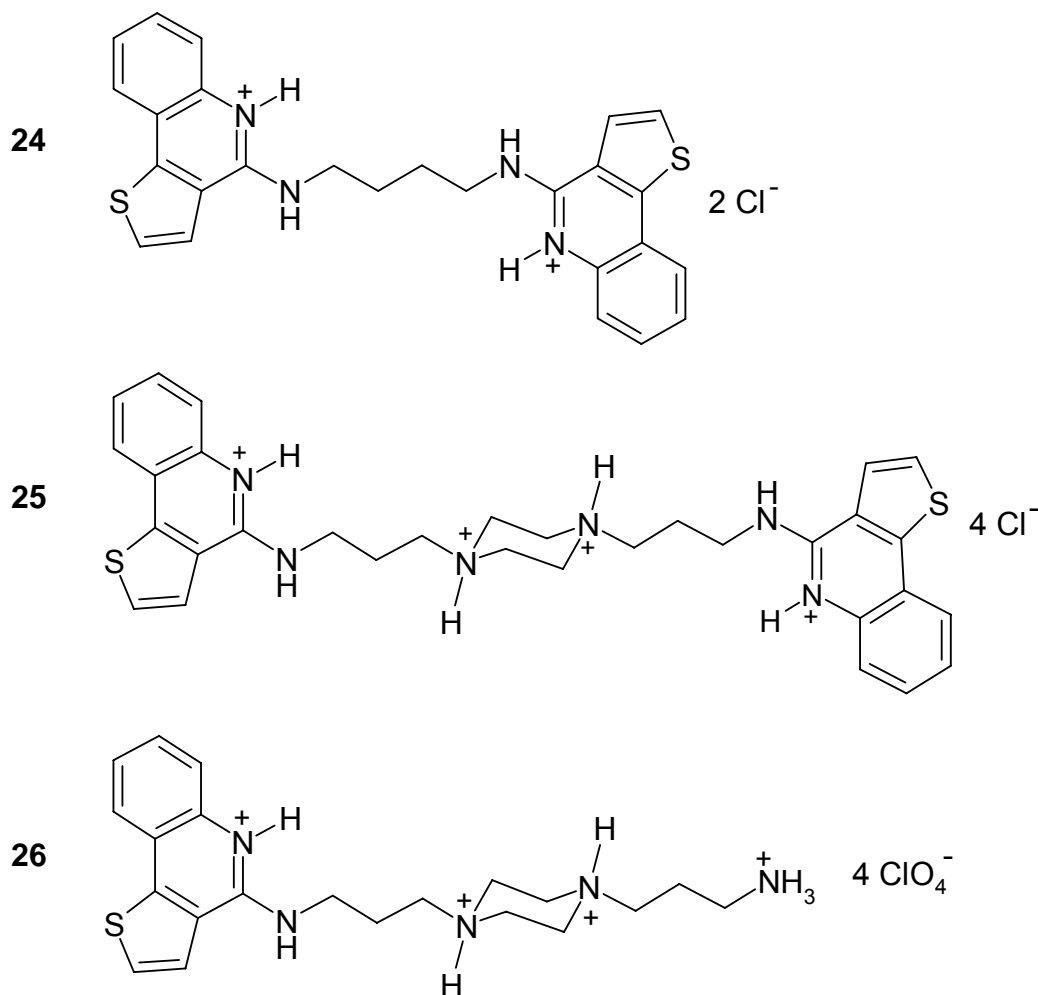


Abb. 26

Erwähnenswert ist, dass die Verbindungen **21** und **24** achsensymmetrisch sind. Aufgrund dieser Symmetrieachse zwischen C-2 und C-3 existiert zu jedem Proton (jeder Protonengruppe) und jedem Kohlenstoffatom der „rechten Molekülseite“ ein spiegelbildlich angeordnetes auf der „linken Molekülseite“. Dadurch sind diese jeweiligen Partner chemisch äquivalent, so dass sich die Anzahl der Protonen- und Kohlenstoff-Signale im NMR-Spektrum halbiert und die Integralhöhe verdoppelt.

Das gilt in gleichem Maße auch für die Verbindungen **22** und **25**, da hier die Symmetrieachse durch den Piperazinring gelegt werden kann.

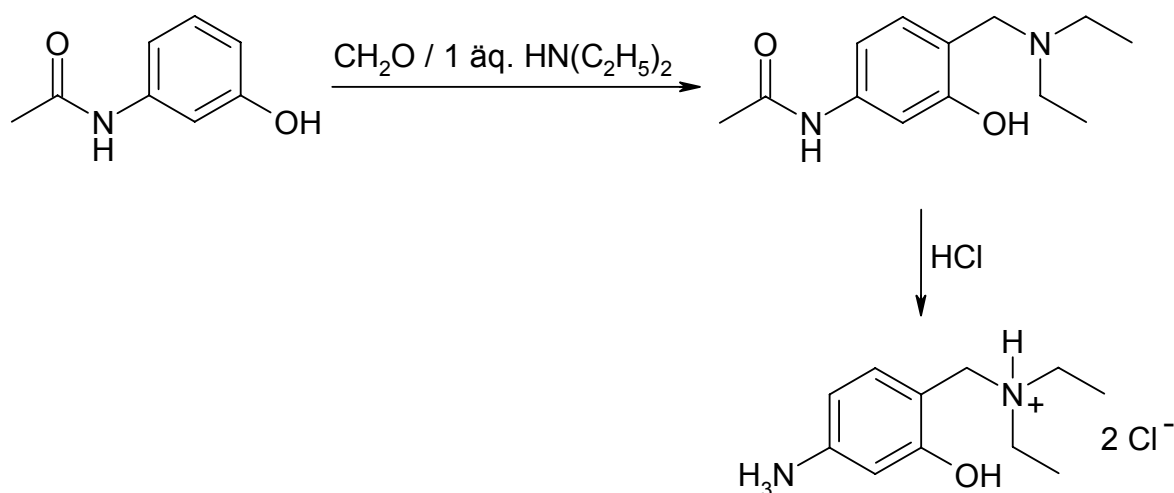
3.2.6.4. *m*-Aminophenol

Substanzen mit einer *m*-Aminophenol-Seitenkette besitzen ein wesentlich besseres Wirksamkeits-Toxizitäts-Verhältnis im Vergleich zu den stellungsisomeren 4-Amino-Phenol-Verbindungen, da durch die fehlende Oxidationsmöglichkeit der Seitenkette diese nicht mehr in das hepatotoxische Chinonimin überführt werden kann.

Die weiterhin bestehende Wirksamkeit dieser Substanzklasse konnte durch O'Neill bewiesen werden [19].

Die entsprechenden Seitenkettenvorstufen sollten analog zu den *p*-Amino-Phenol-Basen durch Aminomethylierung von *m*-Acetamidophenol zugänglich sein.

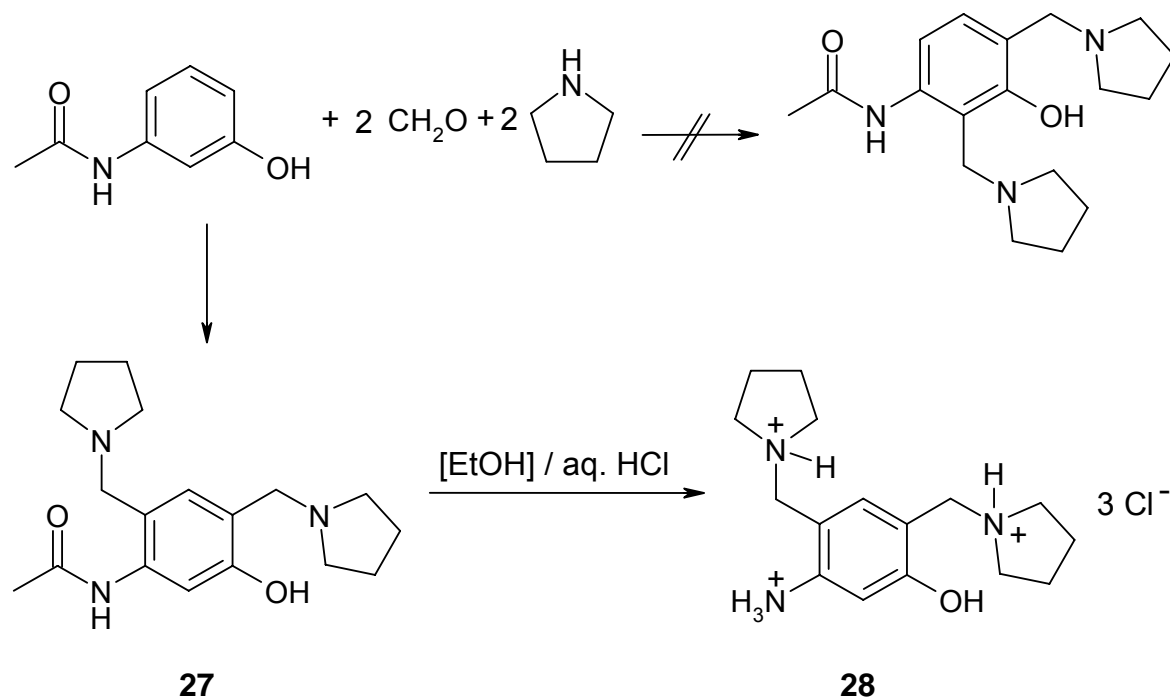
Für die Darstellung der zum Amodiaquin isomeren Seitenkette wurde das *m*-Acetamidophenol mit Formaldehyd und Diethylamin umgesetzt und man erhält in über 50%iger Ausbeute das gewünschte Mannich-Produkt, aus dem nach saurer Abspaltung der Acetyl-Schutzgruppe das Dihydrochlorid erhalten wird.



Schema 30

Auf gleiche Weise sollte durch Einsatz der doppelten Äquivalentzahl Pyrrolidin als basischer Komponente auch die isomere Seitenkette des Pyronaridins zugänglich sein.

Nach Aufarbeitung des Ansatzes und Isolierung der betreffenden Fraktionen war auch der Molpeak des Disubstitutionsproduktes zu erkennen, aber das dazugehörige ¹H-NMR-Spektrum zeigte nicht die beiden zu erwartenden Dubletts für die aromatischen Protonen in 4- und 5-Position, sondern stattdessen zwei Singulets. Der Eintritt der zweiten Aminomethylen-Gruppe ist somit nicht an C-2, sondern an C-4 erfolgt.



Schema 31

Das *N*-[5-hydroxy-2,4-bis(1-pyrrolidinylmethyl)phenyl]acetamid (**27**) wurde durch Anilid-Spaltung im salzsauren Medium in das korrespondierende Trihydrochlorid **28** überführt.

Dieses Substitutionsmuster der beiden disubstituierten Verbindungen ist an Hand der Ladungsverteilung im Molekül nicht zu erklären.

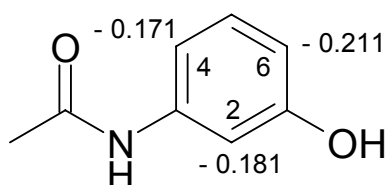


Abb. 27

Das Kohlenstoffatom in Position 2 hat gegenüber dem C-4 eine höhere Elektronendichte, so dass nach der Erstsitution in 6-Position der nächste Eintrittsort für einen elektrophilen Substituenten das C-2 sein müsste.

Die Substitution in 2-Position muss demnach sterisch behindert sein, da diese Position auf der einen Seite durch die Hydroxygruppe und auf der anderen Seite durch die sich um die N-C- σ -Bindung rotierende Acetamido-Gruppe abgeschirmt ist.

Um das gewünschte, in 2- und 6-Position, substituierte Produkt zu erhalten, wurde in weiteren Versuchen nicht das *m*-Acetamidophenol, sondern das Hydrochlorid des 3-

Aminophenols als Edukt benutzt. Der Ersatz des Acetamidorestes durch die protonierte Stickstofffunktion bewirkt immer noch die für die folgende elektrophile Substitutionsreaktion notwendige Deaktivierung des Phenylrings bei geringerer Abschirmung der 2-Position, da der neue Substituent weniger raumerfüllend ist.

Durch diese Veränderung und durch den größeren Unterschied in der Elektronendichte an den beiden betreffenden Kohlenstoffatomen sollte die Reaktivität an C-2 im Vergleich zum C-4 erhöht sein.

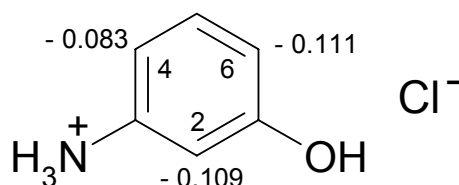
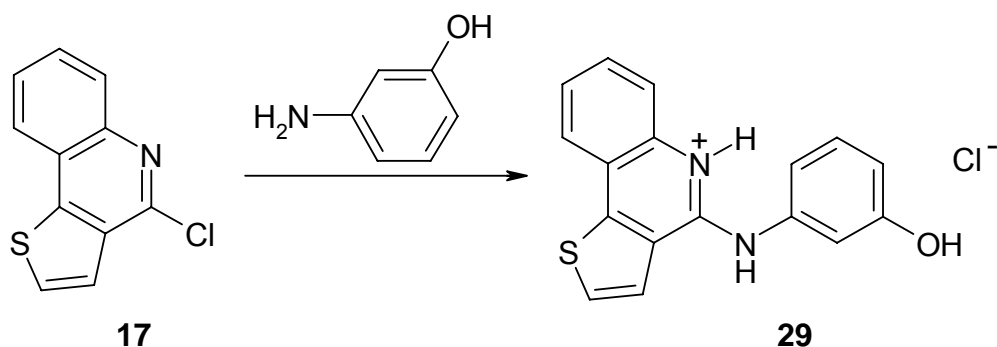


Abb. 28

Leider war die Reaktivität durch die insgesamt verminderte Elektronendichte so gering, dass jeder Versuch, ein Produkt in reiner Form zu isolieren, scheiterte.

Eine andere Synthesestrategie basiert auf einer Veröffentlichung aus dem Jahr 1983, in welcher der Heterocyclus im ersten Schritt mit 3-Aminophenol in ethanolischer Lösung umgesetzt wird [40]. Auf diesem Weg wurde das 4-(Thieno[3,2-c]-chinolin-4-yl)-aminophenol-hydrochlorid (**29**) gewonnen.



Schema 32

Überraschenderweise war im Massenspektrum der Substanz **29**, das mit der Technik der Elektronenstoßionisation (EI) aufgenommen wurde, der Molpeak mit m/z 292 für die freie Base nicht der intensivste.

Der Hauptpeak liegt vielmehr mit m/z 291 nur um eine Masseneinheit unter dem erwarteten Molpeak. Seine Entstehung beruht auf der hohen Reaktivität des zur phenolischen Hydroxygruppe *para*-ständigen Protons, welches bei diesen drastischen

Ionisationsbedingungen unter Bildung der Substanz **29cyc** abgespalten wird [47].

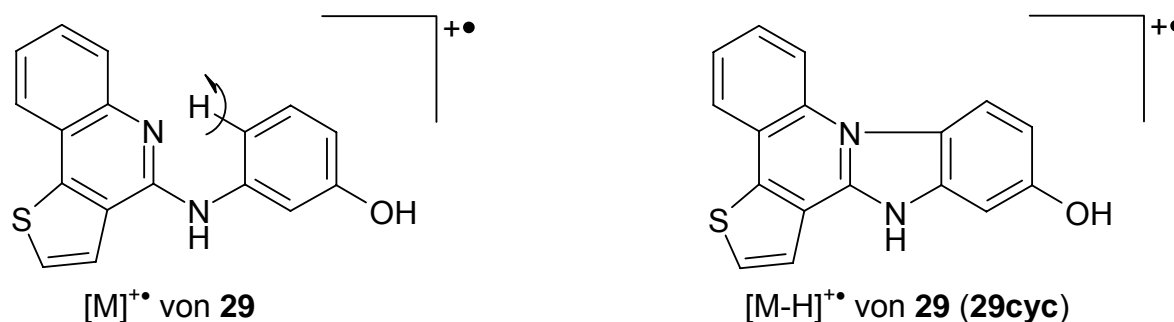
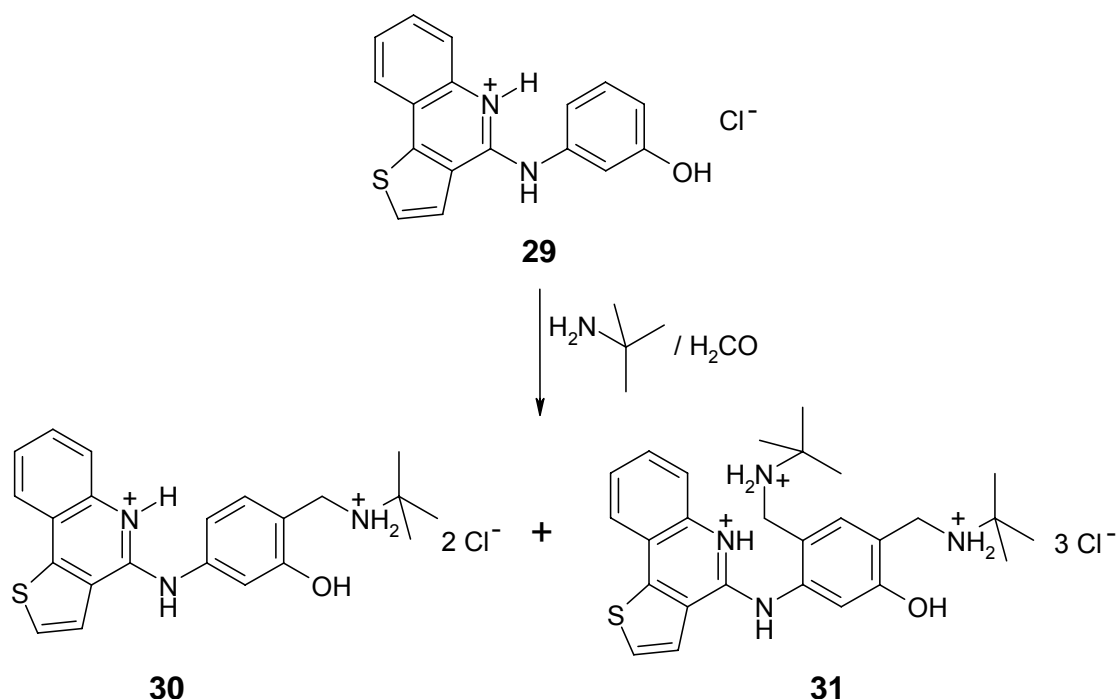


Abb. 29

Um diese Reaktion zurückzudrängen, und damit indirekt die Bildung von $[M-H]^+\bullet$ zu bestätigen, wurde ein schonenderes Ionisationsverfahren gewählt. Bereits durch die Technik der chemischen Ionisation, bei der die Ionenbildung durch ein geladenes Reaktandgas (in diesem Fall Ammoniak) vermittelt wird, gelang es, den Peak m/z 293 ($[M+H]^+$ von **29**) als 100%-Peak zu erhalten.

3.2.6.5. *m*-Phenol-Mannich-Basen

Laut Literatur [19] führt der Ersatz eines Diethylaminomethyl- oder Pyrrolidinomethyl-Substituenten durch einen *t*-Butylaminomethyl-Rest als basische Komponente des Phenols zu einer verbesserten Wirksamkeit. Aus dieser Überlegung heraus wurde die Verbindung **29** mit *t*-Butylamin in einer *Mannich*-Reaktion umgesetzt.



Schema 33

Nach Aufarbeitung des Ansatzes konnten die beiden Hauptprodukte isoliert und charakterisiert werden. Es entsteht sowohl die in *ortho*-Position zur Hydroxygruppe monosubstituierte Substanz **30** als auch das in 2- und 4-Stellung disubstituierte Produkt **31**. Der Beweis, dass von den beiden möglichen Substitutionsmustern tatsächlich das in 2- und 4-Stellung disubstituierte Produkt (**B**) erhalten wurde, lässt sich an Hand des Aufspaltungsmusters der Phenyl-Protonen führen.

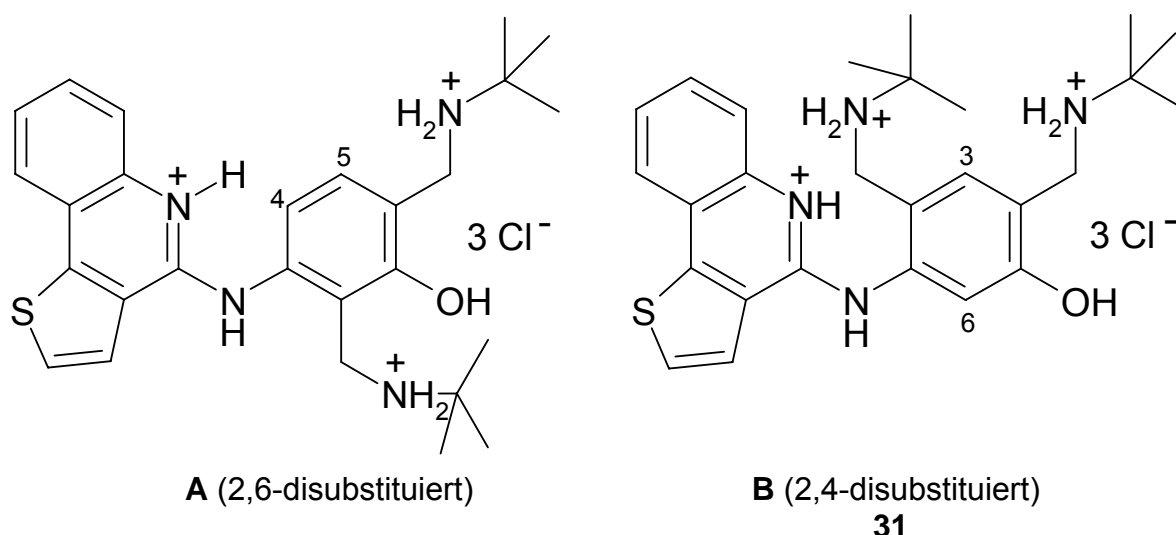


Abb. 30

Im ^1H -NMR-Spektrum der Substanz **31** finden sich nur die beiden Singulets für die Protonen in 3- und 6-Stellung bei $\delta = 7.24$ ppm und $\delta = 8.02$ ppm, während in der stellungsisomeren Verbindung **A** die erwarteten Dubletts für 4-H und 5-H (*) erscheinen müssten, so wie es für das monosubstituierte Produkt **30** mit einer typischen *ortho*-Kopplungskonstanten von 8.2 Hz bei $\delta = 7.20$ ppm und $\delta = 8.02$ ppm der Fall ist.

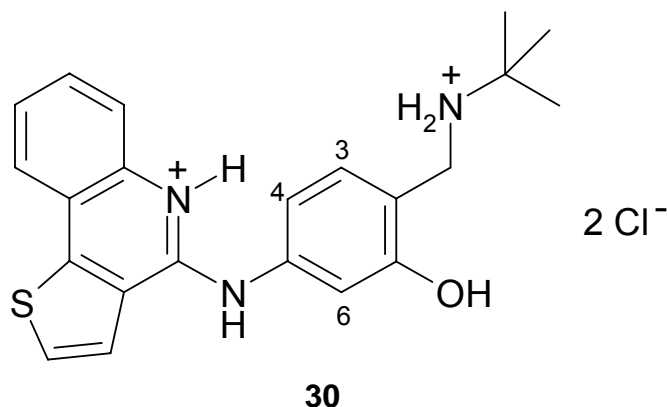


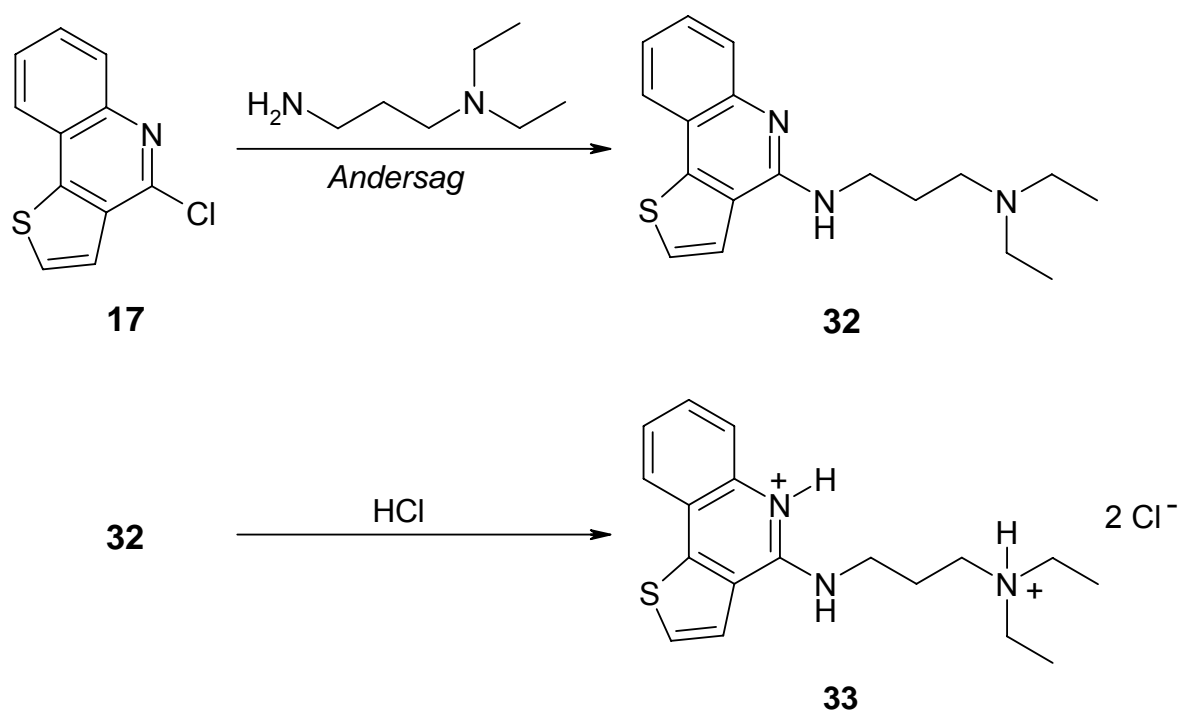
Abb. 31

(*) Aufgrund der IUPAC-Regeln ergibt sich eine unterschiedliche Bezifferung des Phenol-Rings für **A** und **B**

3.2.6.6. N^1,N^1 -Diethyl-1,3-propandiamin

Um die Struktur-Wirkungs-Beziehungen für den aromatischen Rest untersuchen zu können, wurde in einem 2005 veröffentlichten Test sowohl die aus dem Chloroquin bekannte Novaldiaminbase als Seitenkette benutzt, als auch das Kurzketten-Analoge N^1,N^1 -Diethyl-1,3-propandiamin [48]. Interessant an dieser kurzen Seitenkette ist, dass ihre Verbindungen auch *in vivo* eine Wirksamkeit gegen Chloroquin-resistente Stämme besitzen und nicht wie Substanzen mit Ethylendiamin-Struktur schnell zu gering bis gar nicht wirksamen Desalkyl-Metaboliten verstoffwechselt werden [19].

Die Synthesestrategie beinhaltete wieder die Phenolschmelze nach *Andersag* [18], so dass die nach der Aufarbeitung erhaltene Base **32** durch Einleiten von HCl-Gas in ihre etherische Lösung in das Dihydrochlorid **33** überführt werden muss.

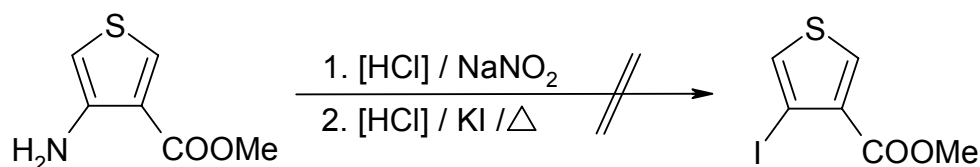


Schema 34

3.3. Thieno[3,4-c]chinoline

3.3.1. Darstellung des 4-Bromthiophen-3-carbonsäuremethylesters

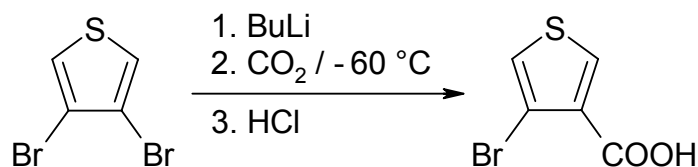
Anders als in der Literatur beschrieben [31], führte die Umsetzung von 4-Amino-thiophen-3-carbonsäuremethylester mit NaNO_2 und KI nicht zum gewünschten 4-Iodderivat.



Schema 35

Auch der Ersatz des Natriumnitrits durch Isopentylnitrit (Amylnitrit) und die Variation des Lösemittels (AcOH, DMF, Dioxan) brachten keinen Erfolg.

Um ein in 4-Position halogeniertes Thiophen-3-carbonsäure-Derivat herzustellen, wurde eine Synthesestrategie nach G. *Consiglio* gewählt, nach welcher 3,4 Dibromthiophen zuerst mit Butyllithium und nachfolgend mit festem Kohlendioxid zur Reaktion gebracht wird [49].



Schema 36

Hierbei kommt der Wahl des Lösemittels große Bedeutung zu. Verwendet man statt des angegebenen Diethylethers den cyclischen Ether Tetrahydrofuran, so wird als Hauptprodukt nicht die gewünschte 4-Bromthiophen-3-carbonsäure erhalten, sondern die 3,4-Dibromthiophen-2-carbonsäure.

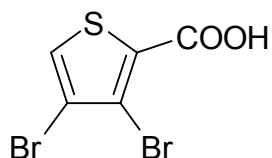
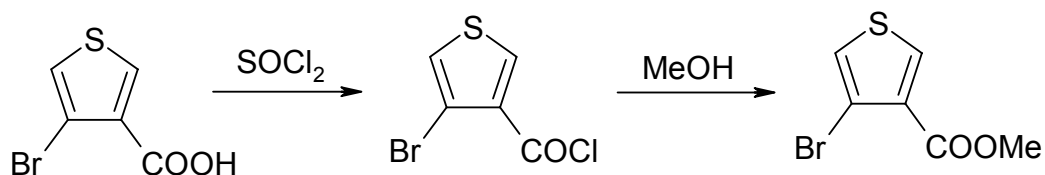


Abb. 32

Die Überführung der gewünschten 4-Bromthiophen-3-carbonsäure in den Methylester erfolgt durch Umsetzung mit Thionylchlorid in das entsprechende Säurechlorid, welches mit Methanol quantitativ zum Methylester reagiert.



Schema 37

Eine nach der Veresterung auftretende lipophilere Substanz konnte flashchromatographisch abgetrennt und als Thiophendicarbonsäuredimethylester-Derivat identifiziert werden. Als mögliche Vertreter konnten auf Grund des Molpeaks im EI-Massenspektrum bei $m/z = 278$ und der typischen Isotopenverteilung für ein Bromatom folgende beiden Verbindungen in Betracht gezogen werden.

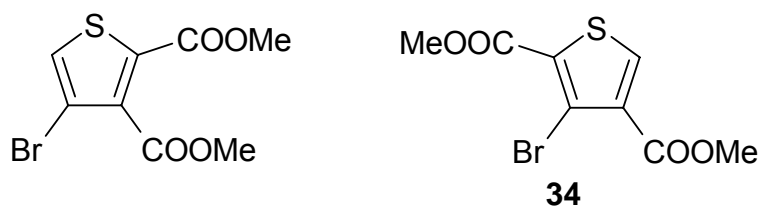
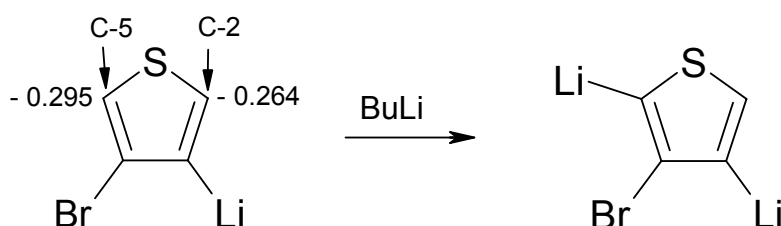


Abb. 33

Von diesen beiden ist der 3-Bromthiophen-2,4-dicarbonsäuredimethylester (**34**) die wahrscheinlichere Verbindung. Die Berechnung der Elektronendichten nach dem Austausch eines Bromsubstituenten durch Lithium zeigt, dass das C-5 von den beiden α -ständigen Kohlenstoffatomen die höhere Elektronegativität besitzt, und somit besser in einer elektrophilen Substitutionsreaktion durch ein weiteres Molekül Butyllithium angegriffen werden kann. Aus dieser Dilithium-Verbindung wird mit festem Kohlendioxid die entsprechende Dicarbonsäure gebildet, deren Dimethylester als Nebenprodukt bei der Veresterung anfällt.



Schema 38

Das Vorliegen der Struktur **34** wird durch den stellungsisomeren 4-Brom-2,3-thiophendicarbonsäurediethylester erhärtet. Beim Vergleich der ^1H -NMR-Spektren fällt die stark abweichende Lage der jeweiligen Thiophenprotonen auf. Während das Protonen-Signal in der stellungsisomeren Substanz bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 7.45$ ppm erscheint [50], liegt das entsprechende Proton der Verbindung **34** bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 8.29$ ppm.

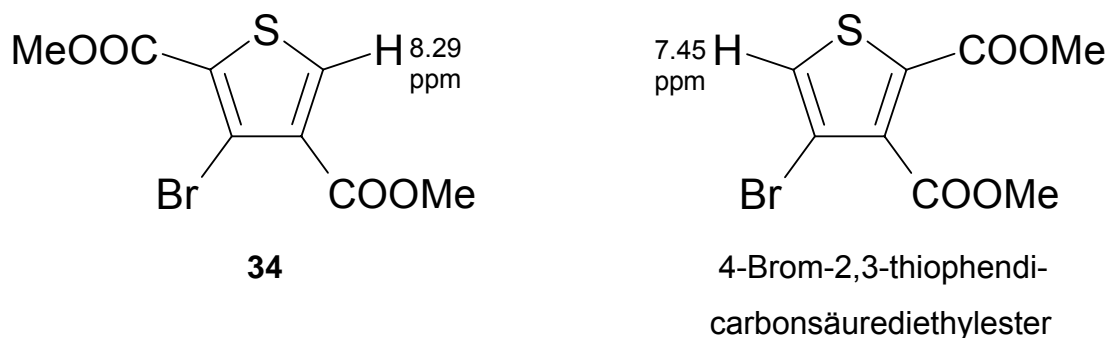


Abb. 34

Die auffällige Tieffeldverschiebung von 0.84 ppm für das Proton in Struktur **34** kann nur durch eine *meta*-ständige Anordnung der beiden Methylesterfunktionen erklärt werden.

3.3.2. Suzuki-Kupplung mit 2-Nitrophenylboronsäure

Um möglichst schnell zu Reaktionsbedingungen zu kommen, die das gewünschte *Suzuki*-Produkt in akzeptablen Ausbeuten entstehen lassen, wurden die relativen Elektronendichten an dem Halogen-bindenden Kohlenstoffatom verglichen.

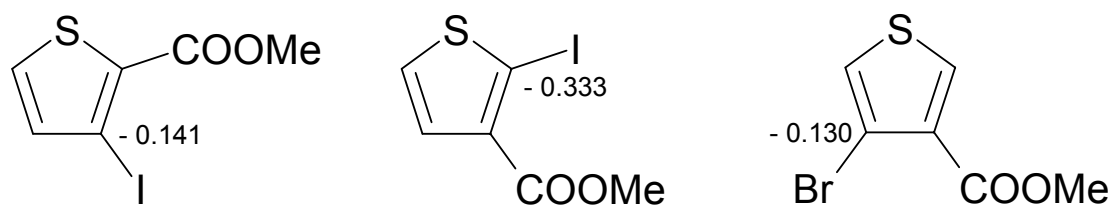
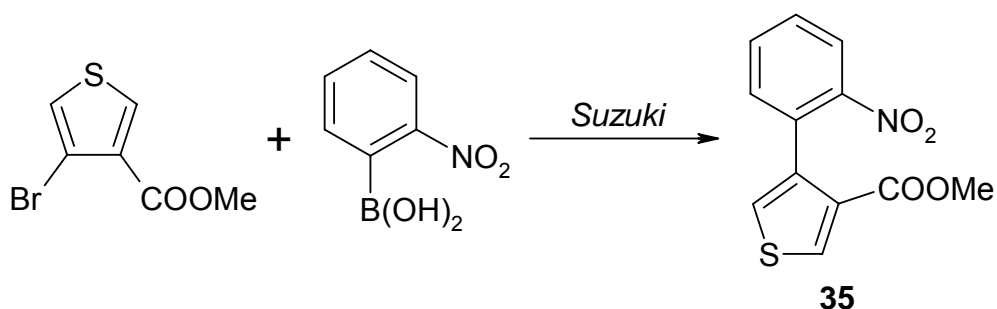


Abb. 35

Da sowohl die Elektronendichten als auch die Polarisierung der kovalenten Bindung in dem 3-Iodthiophen-2-carbonsäuremethylester und dem zu kuppelnden 4-Bromthiophen-3-carbonsäuremethylester nahezu identisch sind, wurden die Reaktionsbedingungen der ersten *Suzuki*-Kupplung gewählt, wobei es aber aufgrund des weniger

reaktiven Brom-Substituenten nicht gelang, die Ausbeute des ersten Isomeren zu erreichen (Ausbeute: < 10%)(*Tabelle 7*; Versuch 1).



Schema 39

Wie man der *Tabelle 7* entnehmen kann, verbesserte sich die Ausbeute beim Austausch der Base durch ein anorganisches Fluorid, wie z. B. Kaliumfluorid (Versuch 2). Durch Erhöhung der Temperatur war eine weitere Steigerung der Ausbeute möglich (Versuch 3). Wie Versuch 4 zeigt, brachte die Substitution des Kaliumfluorids durch Caesiumfluorid, welches von *Wright* et al. als potentestes Fluorid für die *Suzuki*-Reaktion beschrieben wird [51], in dem angegebenen Lösemittel leider eine Verschlechterung der Ausbeute mit sich. Als sehr gute Variante erwies sich der Einsatz eines polareren DME-Wasser-Gemisches bei gleichzeitiger Erhöhung der Temperatur (Versuch 5). Dabei war festzustellen, dass sich die Ausbeute durch Erhöhung des Wasseranteils steigern liess (Versuch 5 - 7).

Der Kontrollversuch 8 bestätigt die schlechtere Wirksamkeit des Tetrakis(triphenylphosphin)-Palladium(0)-Katalysator, da mit der Palladium(0)-Spezies die Ausbeute mit dem gut geeigneten CsF nur in der Größenordnung liegt, welche mit dem zweikernigen Katalysator schon unter nicht optimierten Bedingungen, z.B. mit dem weniger geeigneten Kaliumfluorid, erreicht wird.

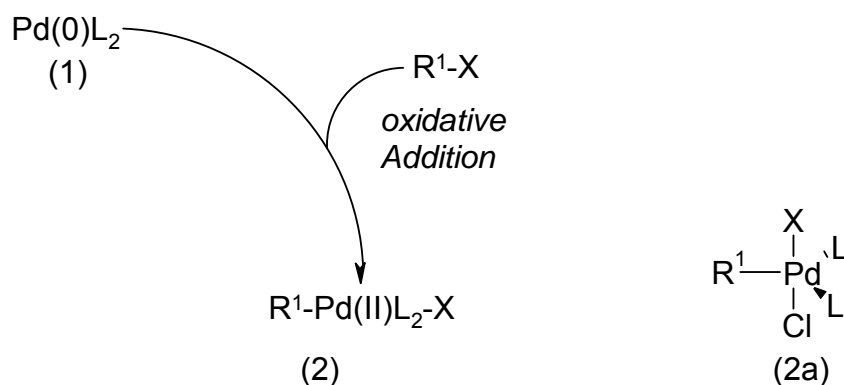
In zahlreichen Literaturstellen haben sich Alkalicarbonat als die besten Zusätze zur Bildung des π -Komplexes herausgestellt [46;52]. Daher sollte untersucht werden, ob der Ersatz des Fluorids durch Carbonat als Gegenion zum Caesium einen positiven Effekt auf den Katalyse-Zyklus besitzt [53] oder ob die π -Komplexbildung mit Fluorid einen Vorteil gegenüber anderen Anionen hat.

Das eindeutige Ergebnis von Versuch 9 korreliert mit der von *Wright* et al. 1994 vermuteten Fluoroborat Bildung als sehr effiziente π -Komplexbildungsvariante, die durch Nucleophilie-Erhöhung des Boronsäure-Restes dessen hohe Reaktivität bewirkt [51].

| Versuch-Nr. | Katalysator | Temperatur | Base | Lösemittel | Ausbeute [%] |
|-------------|------------------------------------|------------|---------------------------------|----------------------------|--------------|
| 1 | [PdCl ₂ dppf] | 80 °C | Ba(OH) ₂ | DMF:H ₂ O (3:1) | < 10 |
| 2 | [PdCl ₂ dppf] | 80 °C | KF | DMF:H ₂ O (3:1) | 15 |
| 3 | [PdCl ₂ dppf] | Δ | KF | DMF:H ₂ O (3:1) | 53 |
| 4 | [PdCl ₂ dppf] | 100 °C | CsF | DME | 38 |
| 5 | [PdCl ₂ dppf] | Δ | CsF | DME:H ₂ O (5:1) | 49 |
| 6 | [PdCl ₂ dppf] | Δ | CsF | DME:H ₂ O (4:1) | 65 |
| 7 | [PdCl ₂ dppf] | Δ | CsF | DME:H ₂ O (3:1) | 79 |
| 8 | Pd(PPh ₃) ₄ | 100 °C | CsF | DME | 15 |
| 9 | [PdCl ₂ dppf] | Δ | Cs ₂ CO ₃ | DME:H ₂ O (3:1) | < 10% |

Tabelle 7: Reaktionsbedingungen bei der Suzuki-Kupplung für Verbindung **35**

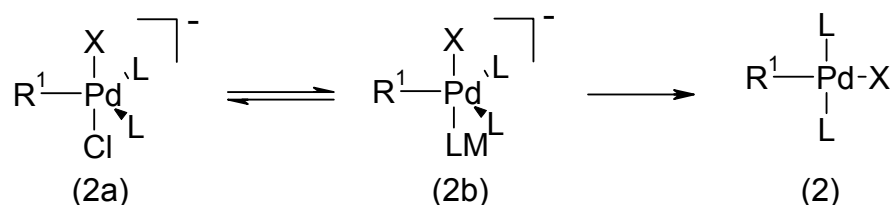
Eine Möglichkeit für das Eingreifen anorganischer Fluoride in Palladium-katalysierte Reaktionen wurde durch C. Amatore in einer überarbeiteten Form des Katalyse-Zyklus aufgezeigt [33]. An Hand von ³¹P-Experimenten konnte der Autor zeigen, dass bei der oxidativen Addition nicht nur die thermodynamisch stabile Palladium(II)-Spezies (2), sondern auch das energiereichere pentakoordinierte Derivat (2a) entsteht.



Teilschema 1

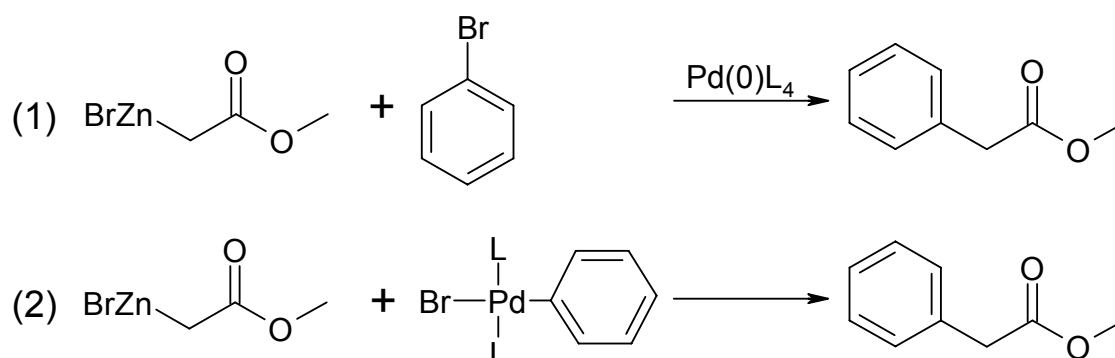
3. Theoretischer Teil

Dieses steht durch Austausch eines Halogen-Liganden durch ein Lösemittelmolekül im Gleichgewicht mit einer weiteren pentacoordinierten Spezies (2b), aus welcher bei längeren Reaktionszeiten die energiearme *trans*-ständige Palladium(II)-Spezies (2) gebildet wird.



Schema 40

Von *Amatore* wurde nun angenommen, dass die Verbindung (2) im Falle des neuen Katalyse-Zyklus ein Nebenprodukt darstellt. Für die Beweisführung nutzte der Autor folgende Reaktion:



Schema 41

Im ersten Versuch wurden die beiden zu koppelnden Verbindungen mit dem Palladium(0)-Katalysator umgesetzt.

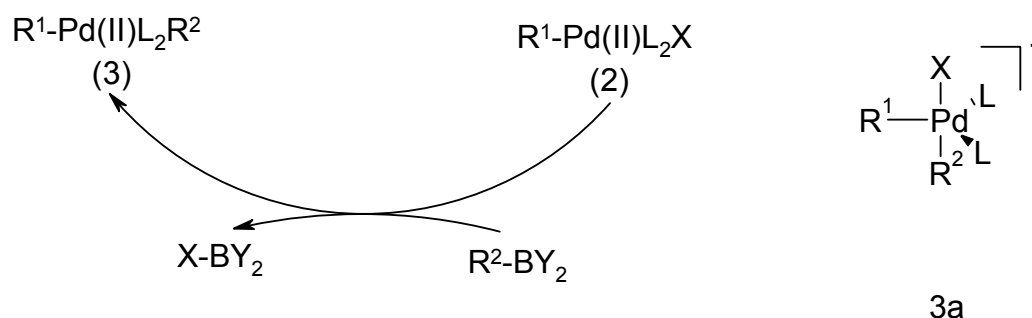
In einem zweiten Versuch wurden die Halogen-Verbindung und der Katalysator durch stöchiometrische Mengen des entsprechenden *trans*-ständigen Komplexes (2) substituiert und sowohl die Reaktionszeiten als auch die Ausbeuten verglichen.

| Ver- such- Nr. | Reaktand 1 | Reak- tand 2 | Kataly- sator | <i>trans</i> - Verbin- dung | Reaktions- bedin- gungen | Aus- beute [%] |
|----------------------|--|-----------------|-----------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------|
| 1 | BrZnCH ₂ CO ₂ Et | PhBr | 10 % Pd(0)L ₄ | - | 3 h, 45 °C | 65 |
| 2 | BrZnCH ₂ CO ₂ Et | - | - | PhPd(II)BrL ₂ | 4 h, 45 °C | 53 |

Tabelle 8: Vergleich von Pd(0)L₄ und eines *trans*-Komplexes

Aus den Versuchsergebnissen ist ersichtlich, dass mit dem *trans*-Palladium-Komplex die hohe Effizienz der Palladium-katalysierten Reaktionen nicht zu erklären ist.

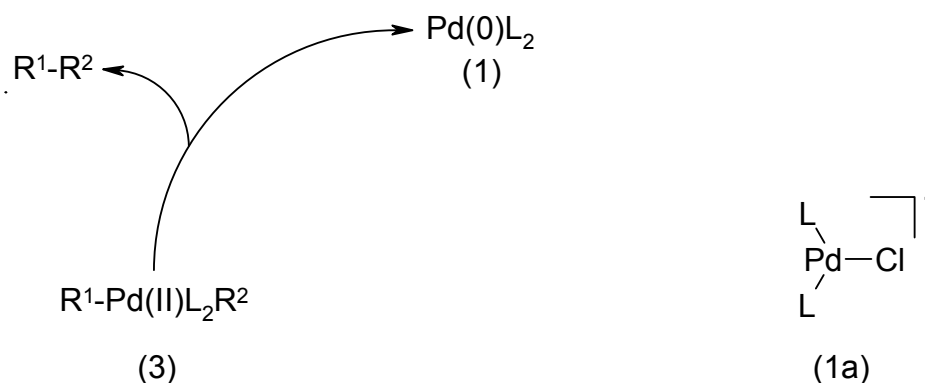
Desweiteren unterscheidet sich der neuere Katalyse-Zyklus durch das Fehlen der Palladium(II)-Spezies (3), da diese wiederum das thermodynamisch kontrollierte Produkt darstellt. Der Autor nimmt auch hier die Existenz einer pentakoordinierten Spezies (3a) an.



Teilschema 2

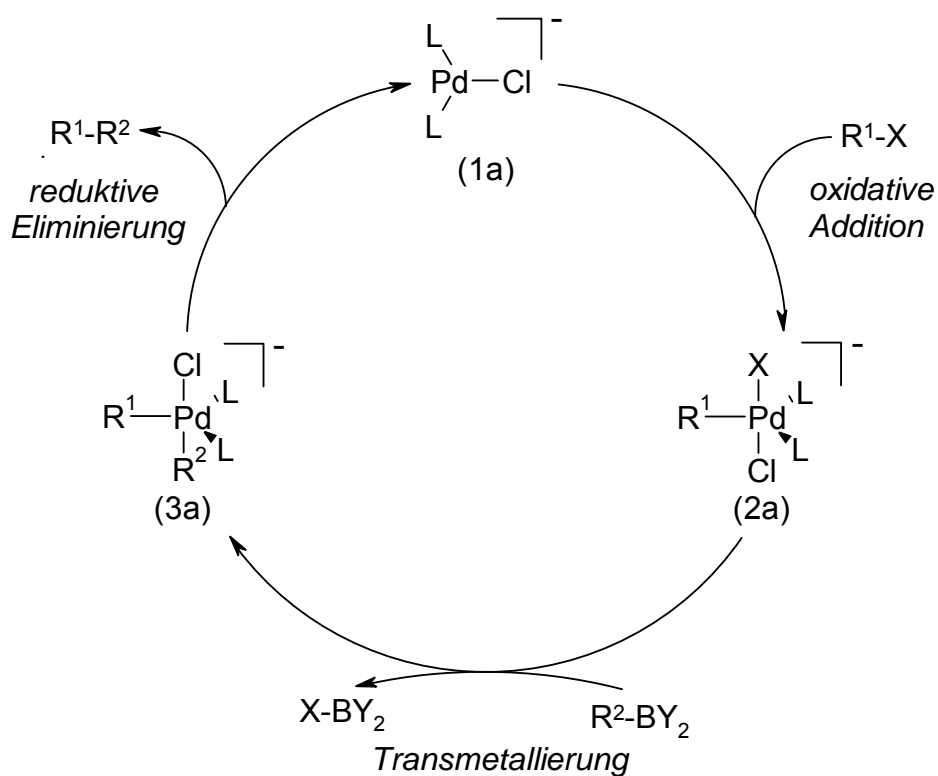
Die Vermutung fußt auf einer Veröffentlichung aus dem Jahr 1974, die zum einen belegt, dass aus einem *trans*-ständigen Komplex der Art (3) keine reduktive Eliminierung erfolgt und zum anderen, dass mit der langsam verlaufenden Isomerisierung in das *cis*-ständige Produkt die hohen Ausbeuten bei der Verknüpfungsreaktion nicht erklärt werden können [54].

Folgerichtig entsteht in dem überarbeiteten Zyklus auch keine Palladium(0)-Spezies (1) mit nur zwei Liganden, sondern die energiereichere Form (1a) mit einem zusätzlichen Chlorid-Liganden.



Teilschema 3

Unter Einbeziehung der Katalysator-Vorstufen und deren Umwandlung zu (1a) ergibt sich folgender Zyklus:



Schema 42: Katalyse-Zyklus nach C. Amatore et al.

Da aber in anderen Veröffentlichungen die *trans*-ständigen Katalyse-Zwischenstufen [55;56] und durch Amatore et al. die pentakoordinierten Verbindungen im Verlaufe des Katalyse-Zyklus nachgewiesen werden konnten, ist es wahrscheinlich, dass während der Reaktion alle Spezies nebeneinander auftreten, wobei die hohe Effizienz der Palladium-katalysierten Verknüpfungsreaktionen besser mit dem zuletzt aufgezeigten Schema erklärt werden kann.

Wie bei den beiden anderen *Suzuki*-Produkten erfolgte auch bei Verbindung **35** die Zuordnung der Protonen und Kohlenstoffatome durch die zweidimensionale NMR-Technik.

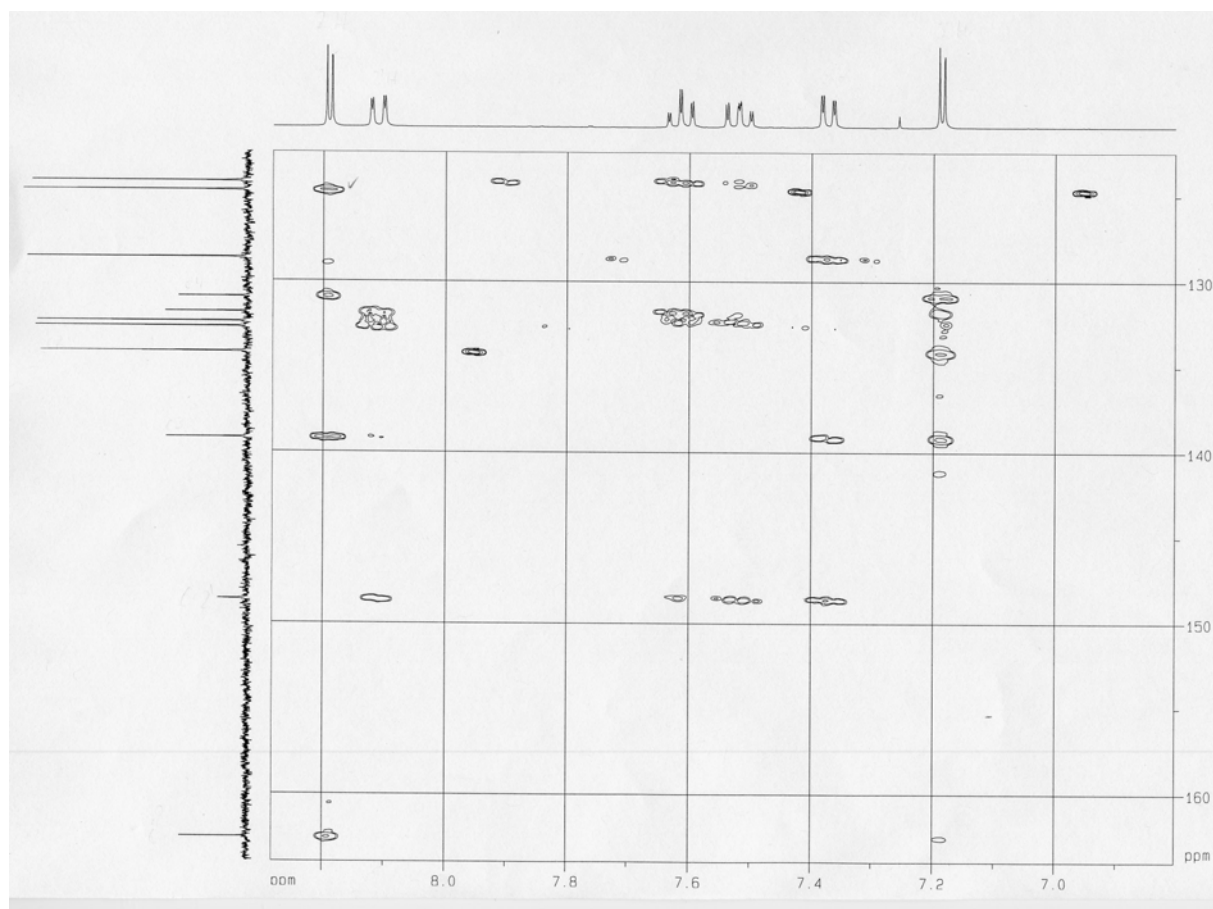


Abb. 36: $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum der Substanz **35** in CDCl_3

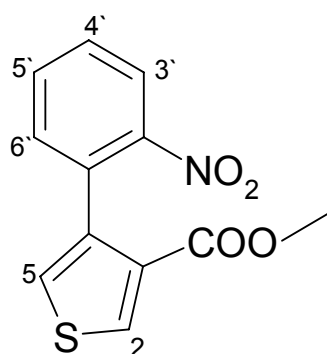
Bei der Auswertung der ^1H -Dimension des H, C -HMBC-Spektrums fallen zunächst die beiden Thiophenprotonen mit einer sehr kleinen Kopplungskonstanten von 3.4 Hz für eine *meta*-Kopplung über das Schwefelatom auf. Mit einer chemischen Verschiebung von $\delta = 8.19$ ppm und $\delta = 7.19$ ppm flankieren sie sowohl die beiden Phenyl-Dubletts bei $\delta = 8.11$ ppm und $\delta = 7.37$ ppm als auch die Triplets bei $\delta = 7.61$ ppm und $\delta = 7.52$ ppm.

Analog zu den beiden anderen *Suzuki*-Produkten **1** und **14** können durch ihre chemische Verschiebung in der ^{13}C -Dimension die drei Signale im tiefsten Feld bei $\delta = 162.53$ ppm dem Carbonyl-Kohlenstoff, bei $\delta = 148.61$ ppm dem C-2' und bei $\delta = 139.18$ ppm dem C-4 zugeordnet werden. Durch den starken Korrelationspeak des Carbonyl-Signals mit dem Proton im tiefsten Feld gehört dieses zum 2-H. Das Phenyl-Dublett bei $\delta = 8.11$ ppm ist dem zur Nitro-Gruppe ortho-ständigen 3'-H

zuzuordnen, da es durch den Entschirmungseffekt des Nitrosubstituenten eine starke Tieffeldverschiebung erfährt. Dieser Verdacht wird durch die vorhandenen Kreuzpeaks von C-2' mit 6'-H ($\delta = 7.37$ ppm), 4'-H ($\delta = 7.52$ ppm) und eben diesem Dublett bei $\delta = 8.11$ ppm bestätigt. Die Zuordnung des ^{13}C -Signals bei $\delta = 139.18$ ppm zu C-4 erfolgt durch seine Korrelationspeaks mit 2-H, 5-H und 6'-H. Für die beiden letzten quartären Kohlenstoffatome, das C-1' und C-3, ist auch eine exakte Identifikation möglich.

Genau wie bei den Verbindungen **1** und **14** ist das die Esterfunktion tragende C-3 von diesen beiden im höheren Feld bei $\delta = 130.93$ ppm zu finden (Kreuzpeaks nur mit 2-H und 5-H), während das Signal bei $\delta = 131.82$ ppm mit seinen drei Korrelationspeaks zum 3'-H ($\delta = 8.11$), 5'-H ($\delta = 7.61$) und 5-H ($\delta = 7.19$) dem C-1' gehört.

Mittels des H,C-HSQC- und DEPT-Spektrums kann die Zuordnung der tertiären Kohlenstoffatome erfolgen, so dass sich folgende Tabelle ergibt:

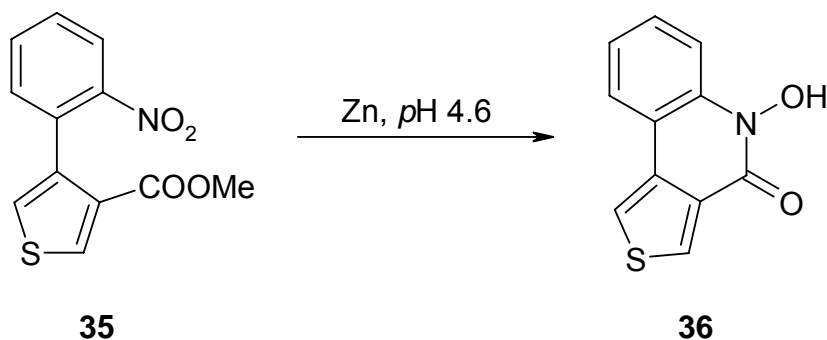


| Protonen | | Kohlenstoff-Atome | |
|-----------------|----------------|-------------------|----------------|
| Nr. | δ (ppm) | Nr. | δ (ppm) |
| 2 | 8.19 | 2 | 134.16 |
| | | 3 | 130.93 |
| | | 4 | 139.18 |
| 5 | 7.19 | 5 | 124.72 |
| | | 1' | 131.82 |
| | | 2' | 148.61 |
| 3' | 8.11 | 3' | 124.19 |
| 4' | 7.52 | 4' | 128.65 |
| 5' | 7.61 | 5' | 132.69 |
| 6' | 7.37 | 6' | 132.39 |
| CH ₃ | 3.67 | CH ₃ | 51.63 |
| | | C=O | 162.53 |

Tabelle 9: Zuordnung der Protonen- und Kohlenstoff-Signale für Verbindung **35**

3.3.3. Cyclisierung zur Hydroxamsäure

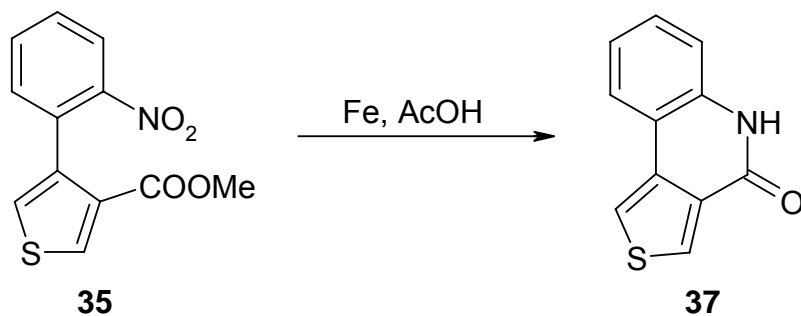
Wie die beiden anderen isomeren Hydroxamsäuren **2** und **15** konnte auch das 4,5-Dihydro-5-hydroxythieno[3,4-c]chinolin-4-on (**36**) durch Reduktion der Nitro-Gruppe von **35** bei pH 4.6 mit Zink erhalten werden.



Schema 43

3.3.4. Cyclisierung zum Lactam

Nach der für die beiden stellungsisomeren Verbindungen **3** und **16** beschriebenen Methode konnte auch das Lactam **37** dargestellt werden.



Schema 44

Ebenso wie für die beiden anderen Lactame waren die Protonen und Kohlenstoffatome durch zweidimensionale NMR-Techniken eindeutig zuzuordnen.

3. Theoretischer Teil

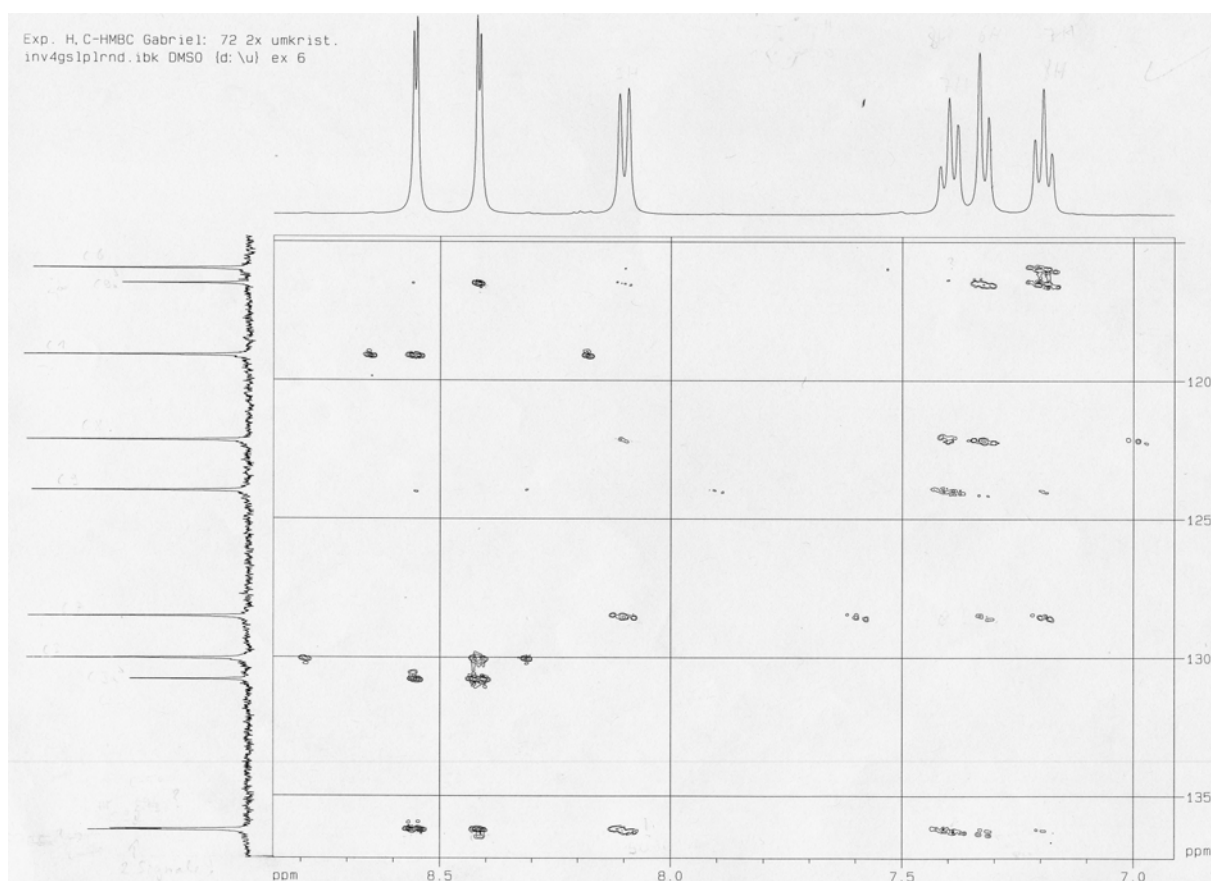


Abb. 37: $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum der Substanz **37** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

In der ^1H -Dimension zeigen die beiden Thiophenprotonen bei $\delta = 8.42$ ppm und $\delta = 8.55$ ppm eine *meta*-Kopplung von 3.0 Hertz über das Schwefelatom und sind somit leicht von den Dubletts für das 6-H und 9-H mit einer Kopplungskonstanten von $J = 7.5$ Hz zu unterscheiden. Die beiden Triplets der Protonen in 7- und 8-Position liegen wie erwartet zwischen $\delta = 7.00 - 8.00$ ppm.

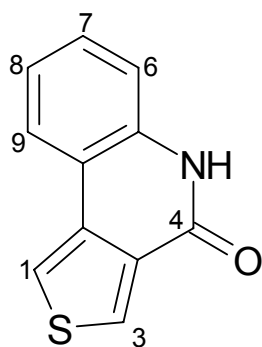
In der ^{13}C -Dimension kann das Signal bei $\delta = 158.09$ ppm wieder dem Carbonyl-Kohlenstoffatom C-4 zugeordnet werden.

Für die genaue Zuordnung der Protonen- und Kohlenstoff-Signale eignen sich besonders gut die beiden Thiophenprotonen: Aufgrund des starken Kreuzpeaks des C-4 mit dem Protonen-Signal bei $\delta = 8.55$ ppm muss dieses dem 3-H zugeordnet werden, da nur dieses über drei Bindungen mit dem Kohlenstoffatom koppeln kann. Das 1-H bei $\delta = 8.42$ ppm koppelt mit dem Signal bei $\delta = 116.52$ ppm, dass sich somit als C-9a identifizieren lässt. Durch die zwei Korrelationspeaks von C-9a mit dem Triplett bei $\delta = 7.20$ ppm (8-H) und dem Dublett bei $\delta = 7.32$ ppm (6-H) lassen sich nun auch die weiteren Protonen-Signale eindeutig zuordnen. Das Signal bei

$\delta = 7.40$ ppm gehört zum 7-H (Triplett) und dasjenige bei $\delta = 8.10$ ppm zum 9-H (Dublett).

Im ^{13}C -Spektrum ist eine leichte Unterscheidung zwischen dem C-3a ($\delta = 130.80$ ppm) und C-9b ($\delta = 136.22$ ppm) über den zusätzlichen Korrelationspeak des C-9b mit 9-H möglich. Im Umkehrschluss muss also das nur um 0.03 ppm tieffeldverschobene Kohlenstoff-Signal bei $\delta = 136.25$ ppm zu C-5a gehören. Bestätigt wird diese Annahme durch die Korrelationspeaks dieses Signals mit 9-H ($\delta = 8.10$ ppm), 7-H ($\delta = 7.40$ ppm) und 6-H ($\delta = 7.32$ ppm).

Die Zuordnung der tertiären Kohlenstoff-Signale erfolgt durch die Kreuzpeaks im H,C-HSQC-Spektrum, so dass sich folgende NMR-Daten ergeben:



| Protonen | | Kohlenstoff-Atome | |
|----------|--------------|-------------------|--------------|
| Nr. | δ ppm | Nr. | δ ppm |
| 1 | 8.42 | 1 | 119.10 |
| 3 | 8.55 | 3 | 130.04 |
| | | 3a | 130.80 |
| | | 4 | 158.09 |
| 5 | 11.23 | | |
| | | 5a | 136.25 |
| 6 | 7.32 | 6 | 115.98 |
| 7 | 7.40 | 7 | 128.52 |
| 8 | 7.20 | 8 | 122.18 |
| 9 | 8.10 | 9 | 123.99 |
| | | 9a | 116.52 |
| | | 9b | 136.22 |

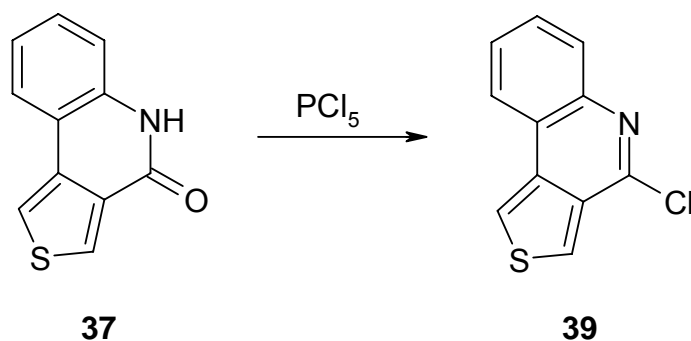
Tabelle 10: Zuordnung der Protonen- und Kohlenstoff-Signale für Verbindung **37**

Diese Verbindung erfährt, wie das [3,2-*c*]-verknüpfte Lactam **16**, durch den *Van-der-Waals*-Effekt eine Umkehrung der zu erwartenden chemischen Verschiebung für das 6-H und 9-H, so dass das 9-H im tieferen Feld erscheint.

Folgerichtig ergibt sich auch für das 1-H eine paramagnetische Verschiebung, die das Proton in 1-Position aber nicht im tiefsten Feld erscheinen lässt, da das 3-H ebenfalls durch eine paramagnetische Komponente, nämlich dem Anisotropie-Effekt der Carbonyl-Funktion, beeinflusst wird. Durch diesen Anisotropie-Effekt wird das zur Carbonylgruppe β -ständige Proton 3-H wesentlich stärker entschirmt als das 1-H durch den *Van-der-Waals*-Effekt [57].

3.3.5. Darstellung des 4-Chlorthieno[3,4-c]chinolins

Versucht man das 4-Chlorthieno[3,4-c]chinolin (**39**) unter den gleichen Bedingungen herzustellen, die bei den isomeren Substanzen **4** und **17** zum Erfolg geführt haben, erhält man hierbei ein Gemisch aus vier Substanzen.



Schema 45

Anhand der R_f -Werte von ~ 0.8 , 0.7 , 0.3 und 0.2 lassen sich diese vier Substanzen in zwei Gruppen (R_f -Wert < 0.5 und R_f -Wert > 0.5) mit je zwei Verbindungen einteilen, von denen jeweils eine Substanz annähernd den gleichen R_f -Wert der stellungsisomeren Lactame ($R_f \sim 0.2$) und 4-Chlorthienochinoline ($R_f \sim 0.7$) aufweist. Die Reaktion erfolgte also zum Einen nicht quantitativ, da noch das als Edukt verwendete Lactam **37** nachweisbar ist, und zum Anderen entstehen zwei weitere Nebenprodukte von denen das polarere einen etwas größeren R_f -Wert im Bezug zum Lactam und das andere einen etwas größeren R_f -Wert im Verhältnis zum gewünschten 4-Chlorthieno[3,4-c]chinolin (**39**) aufweist. Zwar konnten die beiden Substanzen mit hohen R_f -Werten flashchromatografisch nicht aufgetrennt werden, aber von den beiden Substanzen mit kleinerem R_f -Wert konnte die polarste Verbindung sauber isoliert und als nicht umgesetztes Lactam identifiziert werden.

Für die Strukturaufklärung der zweiten relativ polaren Substanz war es möglich, aus einer Mischfraktion ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren aufzunehmen und mit den entsprechenden Spektren des Lactams zu vergleichen.



Abb. 38: ^1H -NMR-Spektrum der Mischfraktion in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

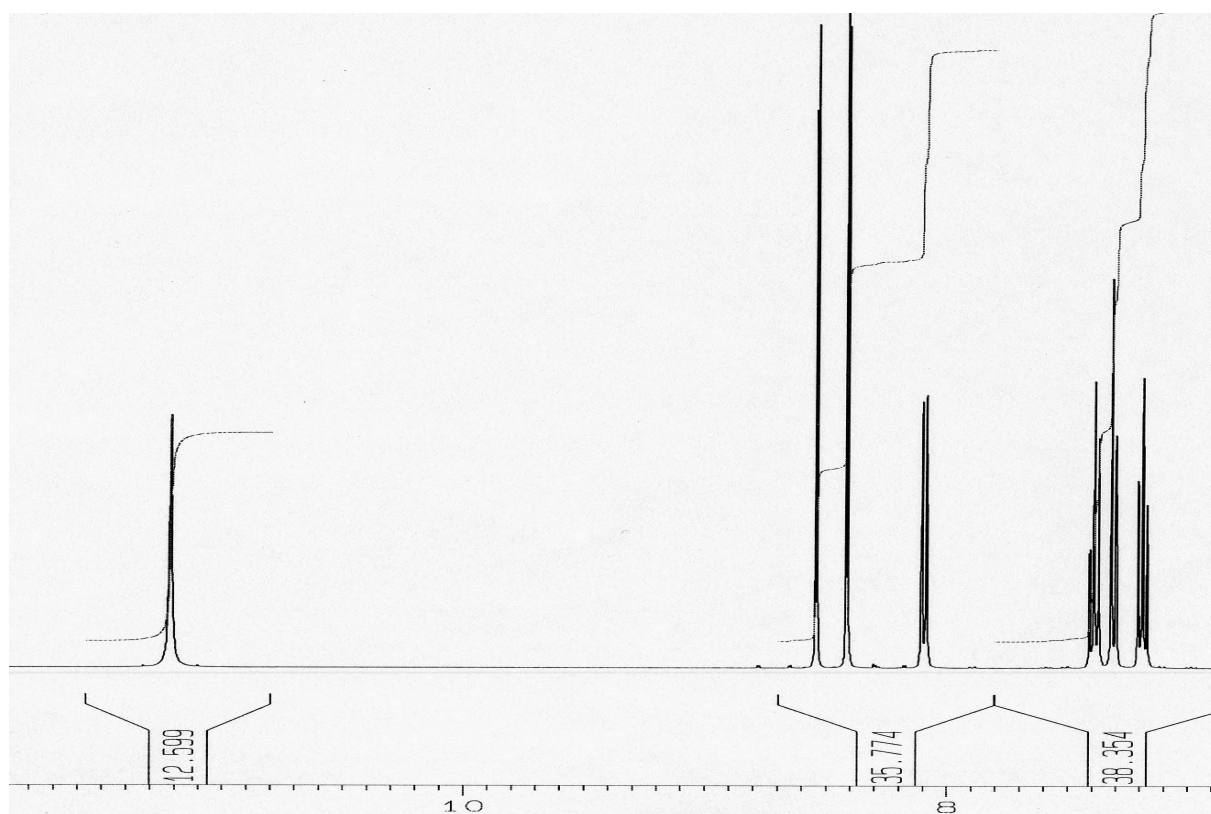


Abb. 39: ^1H -NMR-Spektrum des Lactams **37** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

An Hand des ^1H -NMR-Spektrums lassen die nach Subtraktion verbleibenden Peaks auf ein am Thiophenring chloriertes Lactam schließen, da die vier Protonen des Phenylringes unverändert zu sehen sind, während nur noch ein als Singulett erscheinendes Thiophenproton existiert.

Um herauszubekommen, ob die Substitution in 1- oder 3-Position stattgefunden hat, wurden die DEPT-Spektren der Verbindungen **37** und **38** verglichen.

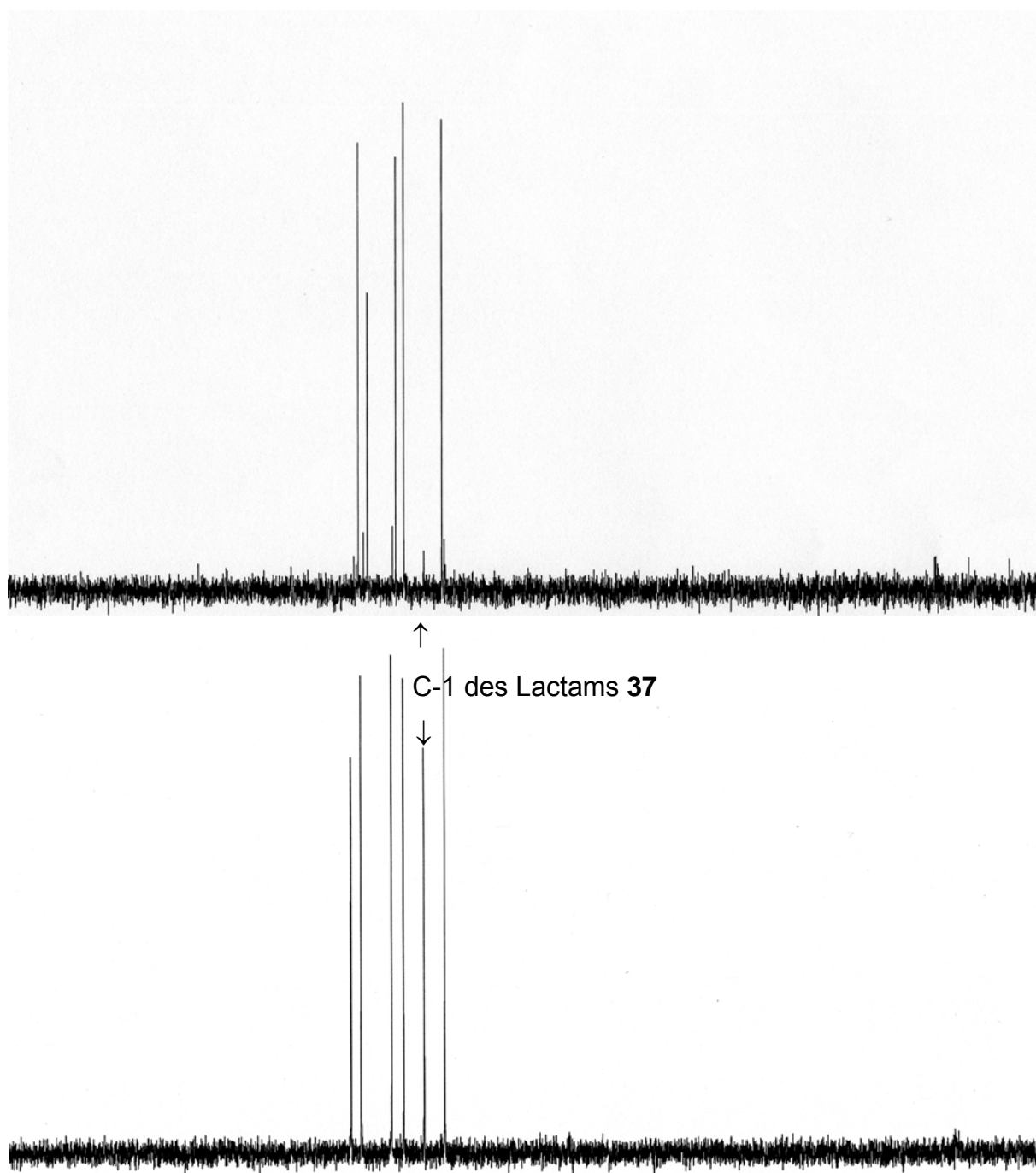
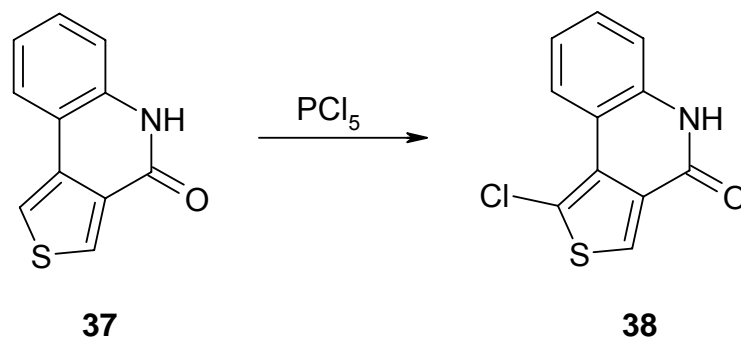


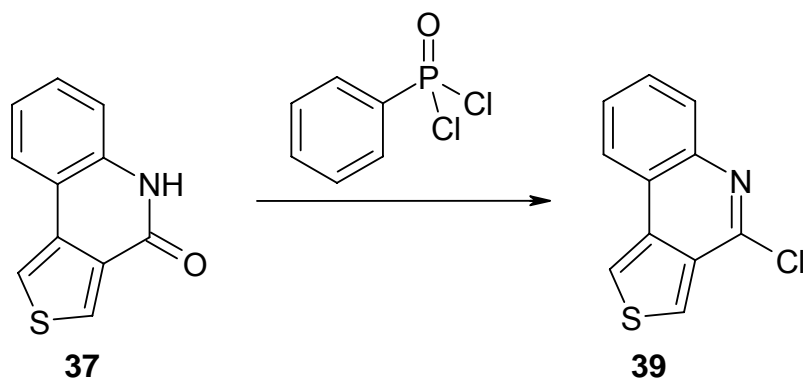
Abb. 40: DEPT-Spektren des Chlorlactams **38** (oben) und des Lactams **37** (unten)

Im zugehörigen DEPT-Spektrum ist der C-1-Peak vom Lactam **37** bei $\delta = 119.10$ ppm fast vollkommen verschwunden, so dass damit der Eintritt des Chloratoms in 1-Position erwiesen ist. Durch den größeren Chlor-Substituenten verstärkt sich auch der Van-der-Waals-Effekt auf 9-H, so dass dieses im ^1H -NMR-Spektrum zu tiefem Feld verschoben und bei $\delta = 8.65$ ppm registriert wird.



Schema 46

Die Darstellung des gewünschten 4-Chlorthieno[3,4-c]chinolins (**38**) gelang schließlich durch den Einsatz von Dichlorphenylphosphinoxid [58] an Stelle des Phosphor(V)-chlorids in sehr guten Ausbeuten von über 90%.

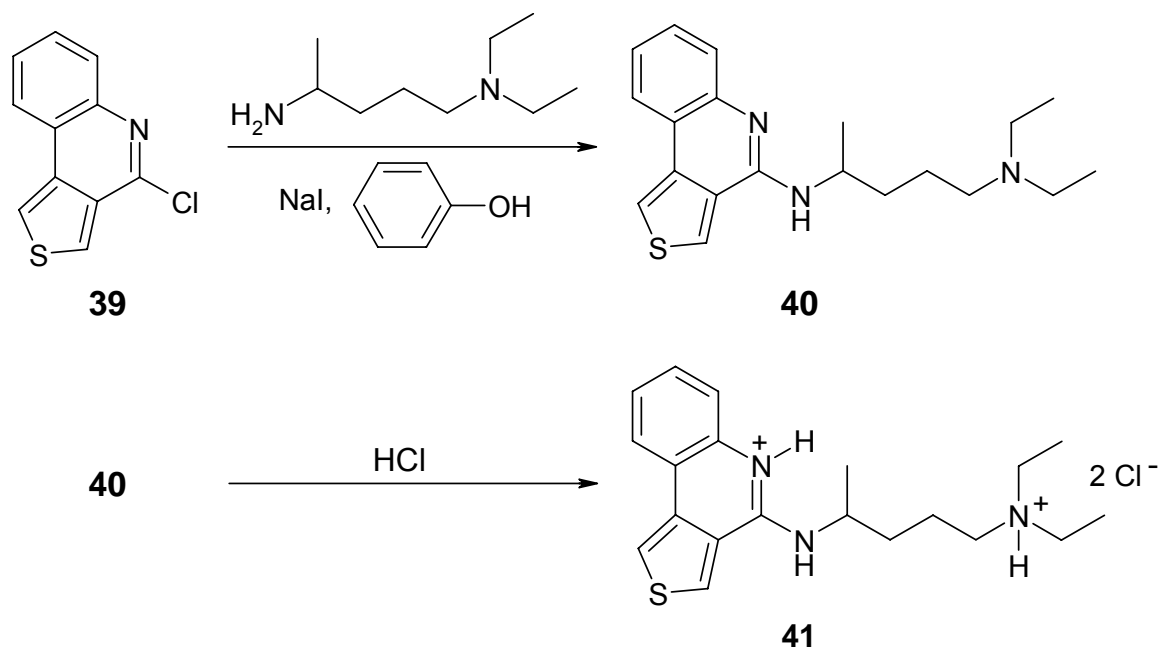


Schema 47

3.3.6. Umsetzung mit *N*-Nucleophilen

3.3.6.1. *N*¹,*N*¹-Diethyl-1,4-pentandiamin („Novaldiaminbase“)

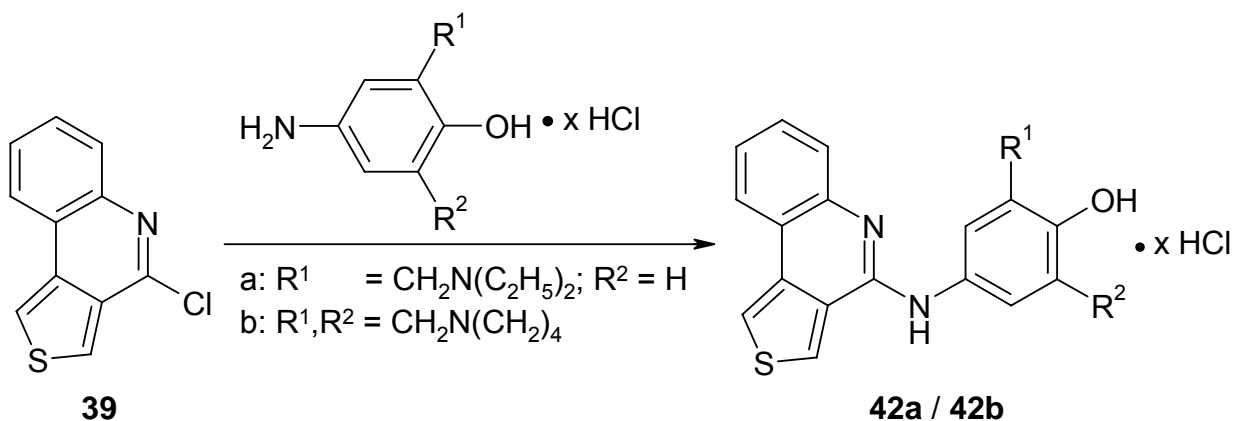
Erwartungsgemäß gelingt auch die Darstellung der Substanz **40** mittels der Phenolschmelze nach *Andersag* [18], deren Dihydrochlorid **41** als Testsubstanz eingesetzt wurde.



Schema 48

3.3.6.2. *p*-Phenol-Mannich-Basen

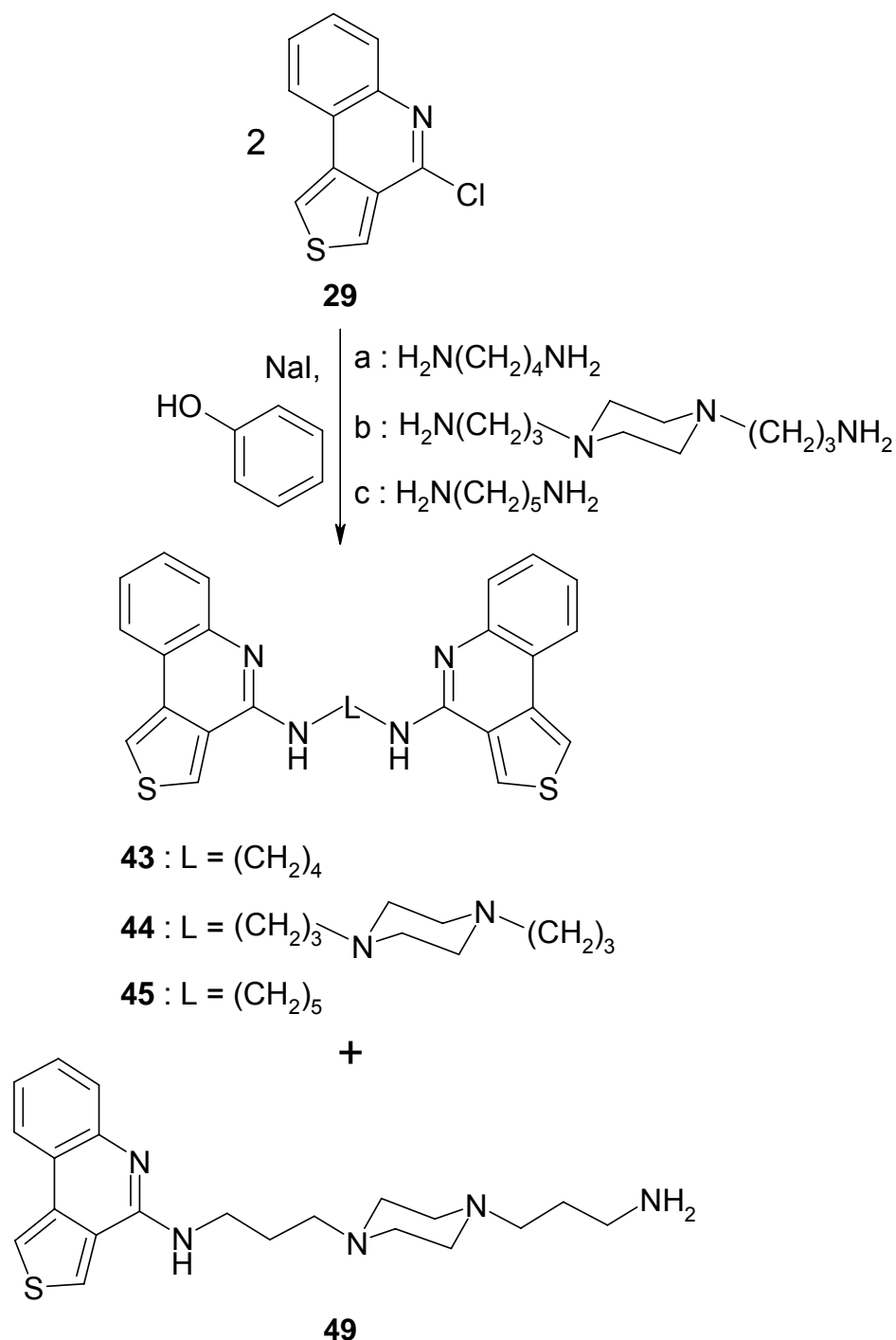
Nach *Burckhalter* [29] wurden sowohl das Dihydrochlorid der mono-aminomethylier-ten Substanz **42a** als auch das Trihydrochlorid der Bis-Mannich-Verbindung **42b** erhalten.



Schema 49

3.3.6.3. Aliphatische Diamine

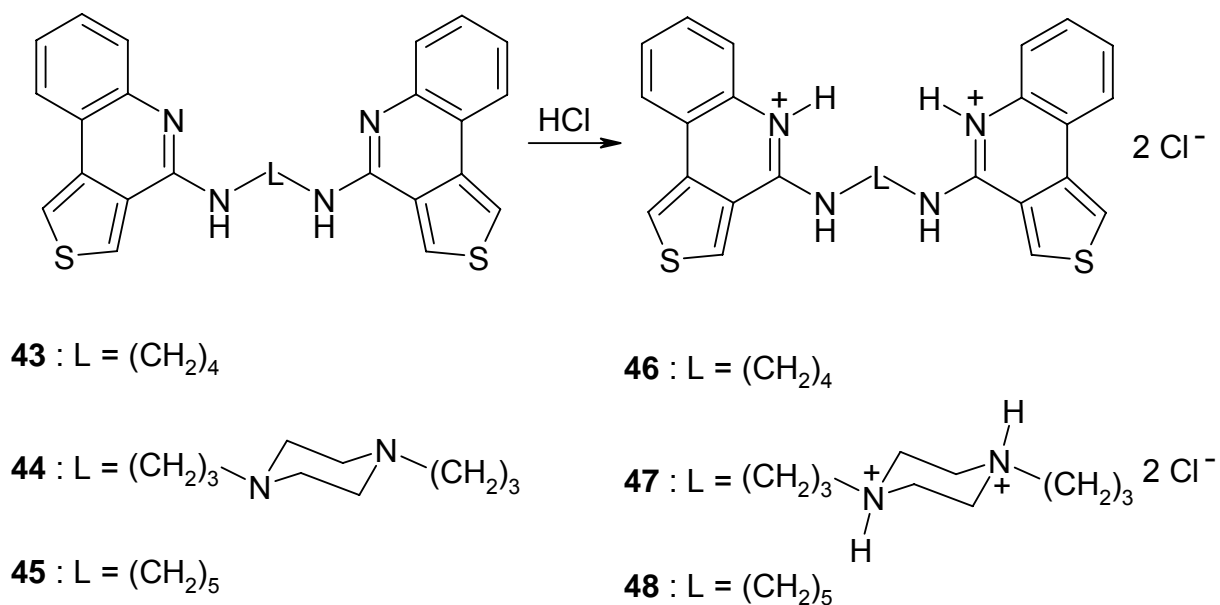
Es wurden zum Einen die beiden bekannten aliphatischen Linker, das 1,4-Butandiamin und das *N,N'*-Bis(3-aminopropyl)piperazin, in der Phenolschmelze nach *Andersag* [18] mit zwei Äquivalenten **39** zu den Verbindungen **43**, **44** und **49** umgesetzt, und zum Anderen durch Verwendung des 1,5-Pentandiamins die zur Substanz **43** homologe Verbindung **45** synthetisiert.



Schema 50

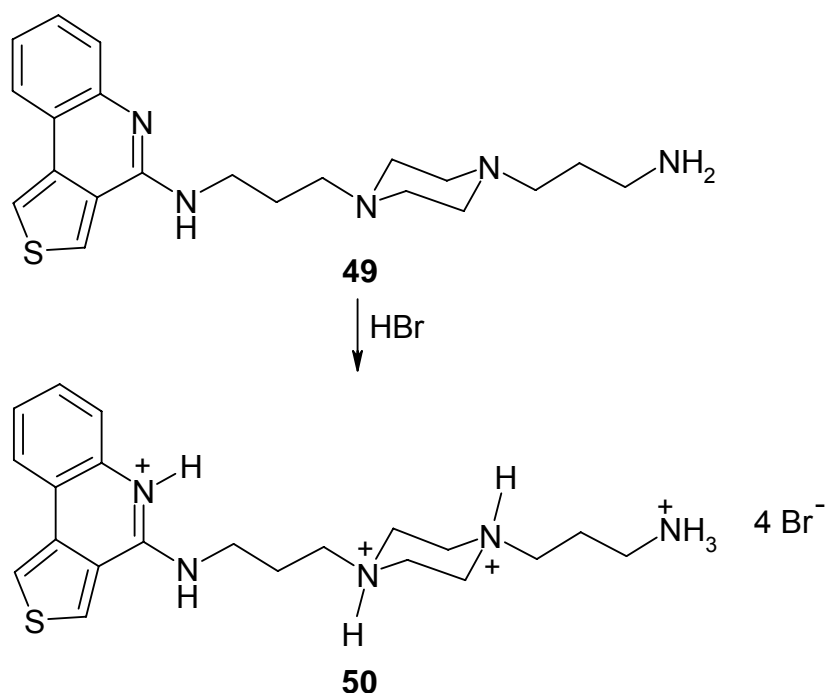
3. Theoretischer Teil

Aus den so gewonnenen Basen **43**, **44** und **45** sind die korrespondierenden Di- bzw. Tetrahydrochloride **46**, **47** und **48** durch Einleiten von HCl-Gas in eine DMF-Lösung (Substanzen **43** und **45**) bzw. in Chloroform (Substanz **44**) als Lösemittel darstellbar.



Schema 51

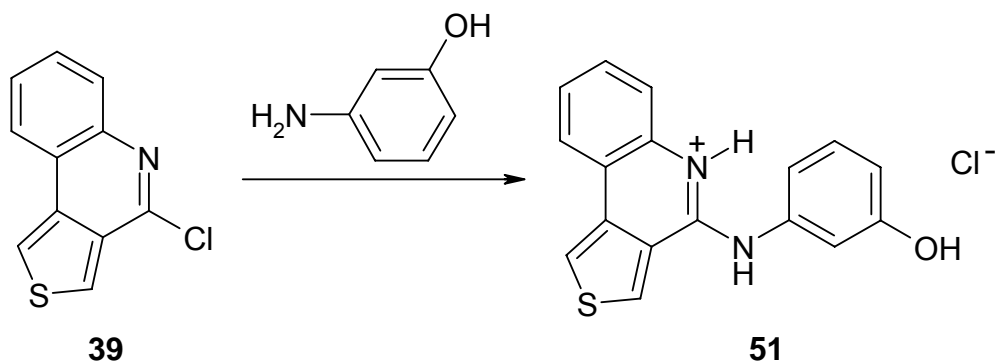
Als Salzbildner für die Base **49** wurde konzentrierte Bromwasserstoff-Lösung gewählt, da das Tetrahydrobromid **50** zum Einen nicht hygroskopisch ist, und zum Anderen leicht durch Überschichten einer etherischen Lösung der Base hergestellt werden kann.



Schema 52

3.3.6.4. *m*-Aminophenol

Die Umsetzung der Verbindung **39** mit *m*-Aminophenol in absolutem Ethanol führt zum 3-(Thieno[3,4-*c*]chinolin-4-yl)aminophenol-hydrochlorid (**51**).



Schema 53

3.3.6.5. *m*-Phenol-*Mannich*-Basen

Die Verbindung **51** wurde wie unter 3.2.6.5. beschrieben in einer *Mannich*-Reaktion mit Formaldehyd und primären bzw. sekundären Aminen umgesetzt.

Der Einsatz von Diethylamin liefert das entsprechende Analoge **52** zum Isoquin, einer stellungsisomeren Verbindung des Amodiaquins.

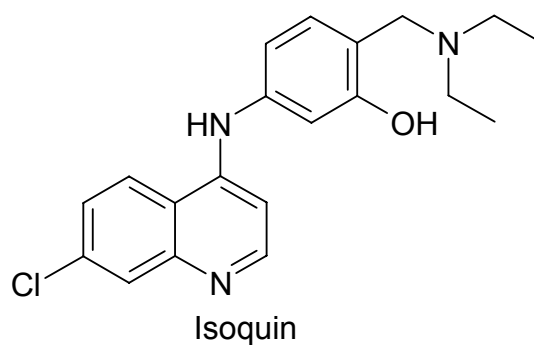
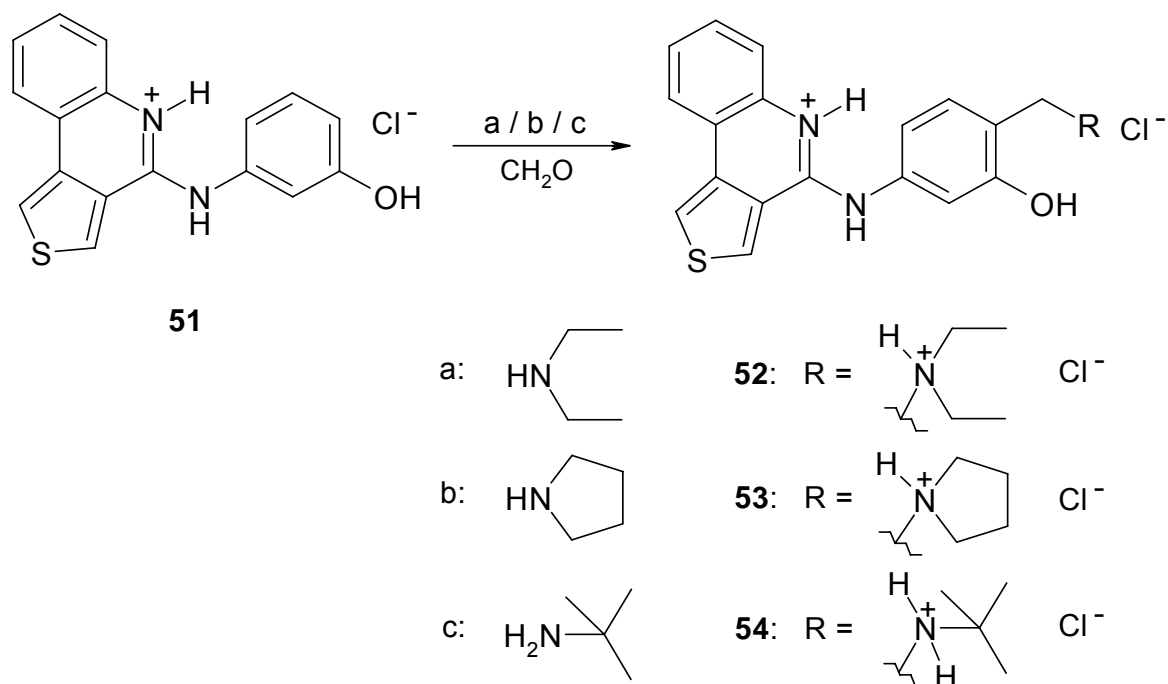


Abb. 41

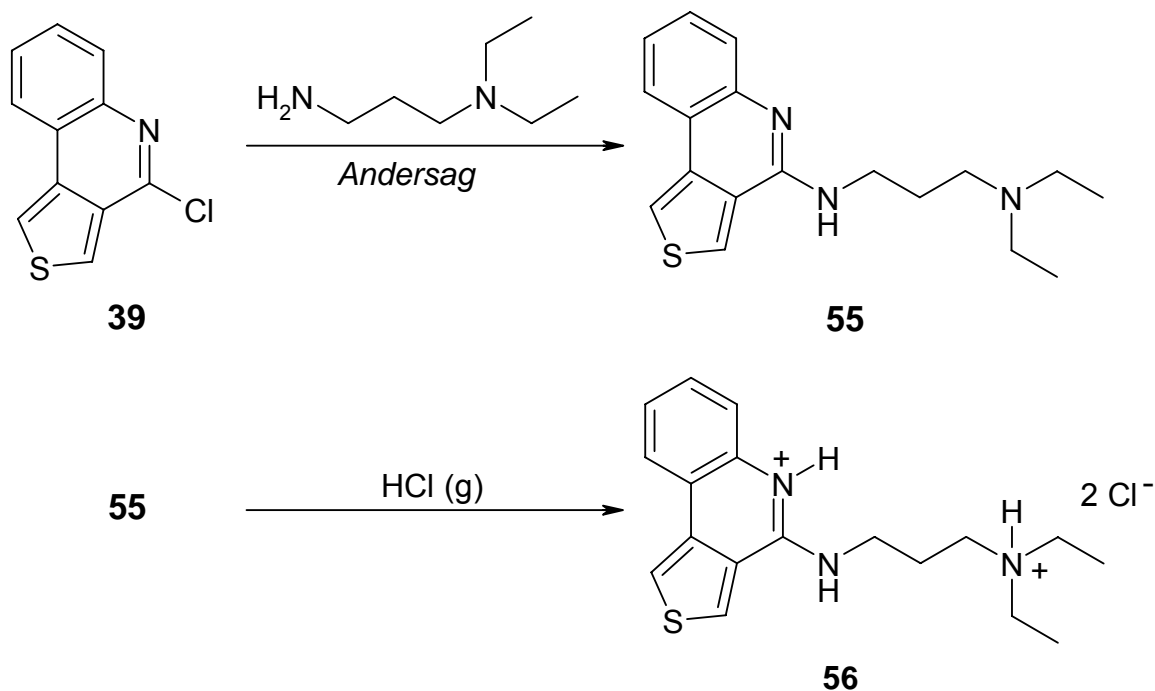
Die Verwendung von Pyrrolidin führte zu Verbindung **53** und mit *t*-Butylamin als basischer Komponente sollten die isomeren Substanzen zu den Verbindungen **30** und **31** zugänglich sein. Wie sich chromatographisch nachweisen ließ, war dies auch der Fall, als Reinsubstanz konnte aber nur das monosubstituierte Produkt **54** isoliert werden.



Schema 54

3.3.6.6. *N*¹,*N*¹-Diethyl-1,3-propandiamin

Die Darstellung des *N*³-(Thieno[3,4-*c*]chinolin-4-yl)-*N*¹,*N*¹-diethyl-1,3-propandiamins (**55**) erfolgt durch die Phenolschmelze nach *Andersag* mit 4-Chlorthieno[3,4-*c*]chinolin (**39**) und *N*¹,*N*¹-Diethyl-1,3-propandiamin als Edukte. Das Dihydrochlorid **56** wird durch Einleiten von HCl-Gas in eine etherische Lösung von **55** erhalten.



Schema 55

3.4. Synthesestrategie für 6*H*-Benzo[*c*][2,6]naphthyridin-5-on

Von den vier unsubstituierten, isomeren tricyclischen Lactamen (Abb. 42) konnte nur das 6*H*-Benzo[*c*][2,6]-naphthyridin-5-on (**A**) noch nicht hergestellt werden.

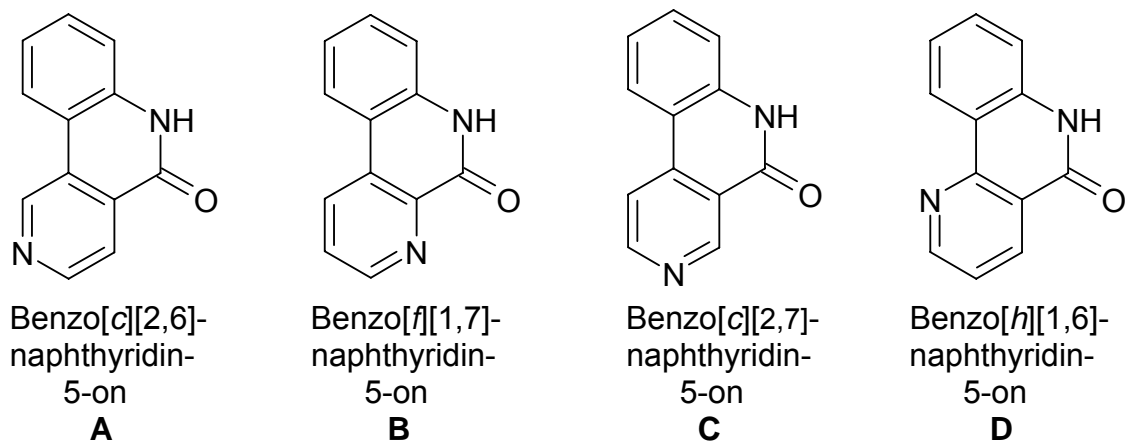
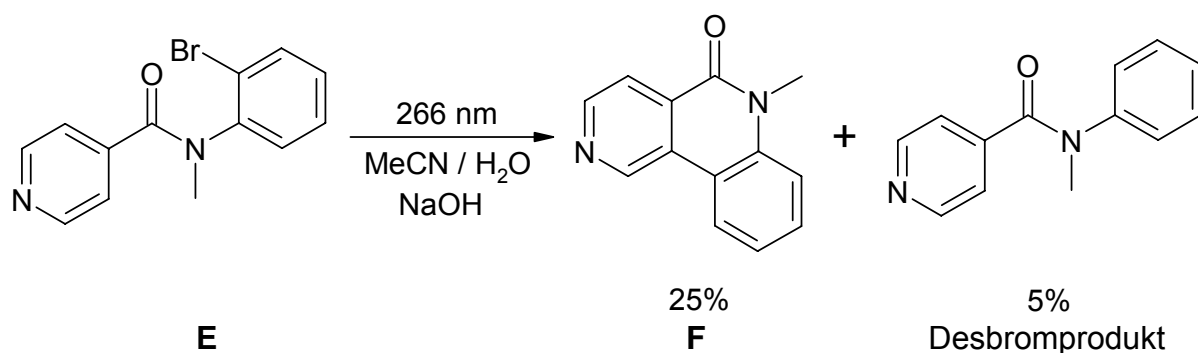


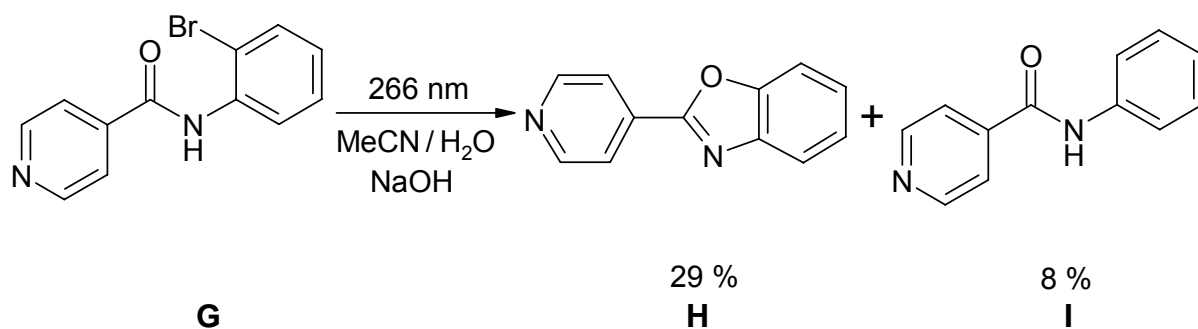
Abb. 42

Bisher wurde als einziger Vertreter der [c][2,6]-verknüpften Tricyclen das 6-Methyl-6*H*-benzo[*c*][2,6]naphthyridin-5-on (**F**) in der Literatur beschrieben, welches sich durch eine Photocyclisierung von *N*-(2-Bromphenyl)-*N*-methyl-4-pyridincarbonsäureamid (**E**) in nur 25%iger Ausbeute darstellen lässt [59].



Schema 56

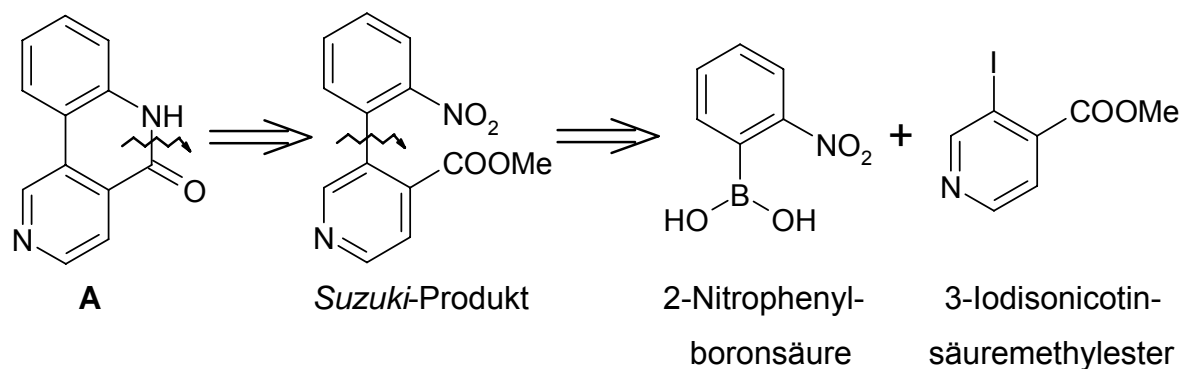
Versucht man nun unter den gleichen Bedingungen durch Einsatz der zum Edukt **E** desmethyl-analogen Verbindung **G** zum unsubstituierten Lactam **A** zu gelangen, werden als Produkte zum einen das 2-(4-Pyridinyl)-benzoxazol (**H**) und zum anderen das Photoreduktionsprodukt *N*-Phenyl-4-pyridincarbonylamin (**I**) erhalten [59].



Schema 57

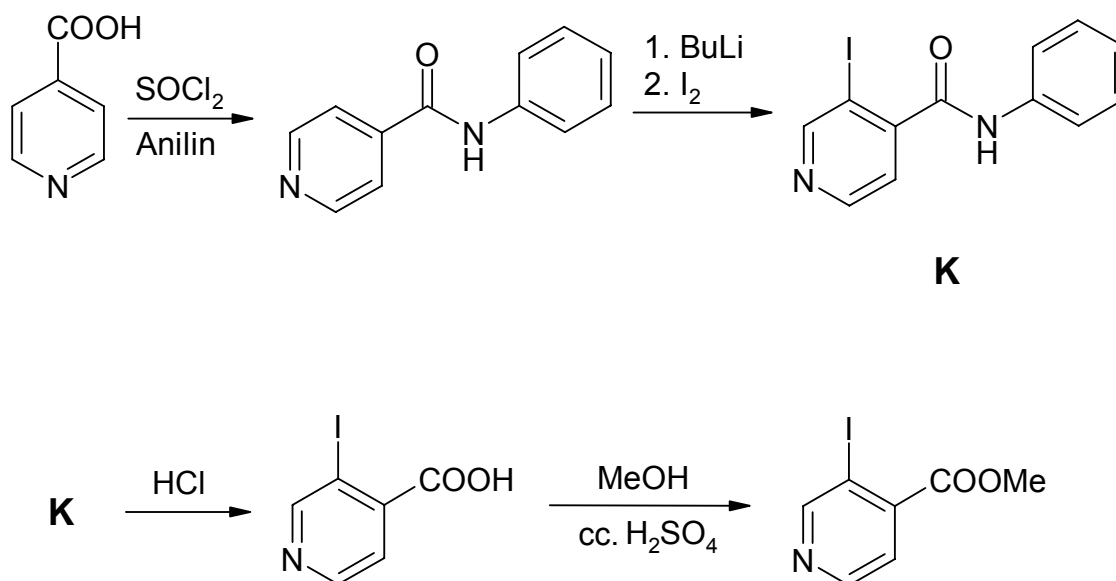
In Anlehnung an die Thieno[*c*]chinoline wurde in der Synthesestrategie zur Darstellung des 6*H*-Benzo[*c*][2,6]naphthyridin-5-ons die *Suzuki*-Kupplung als Schlüsselschritt gewählt, da sie sich zum Einen als sehr effizient herausgestellt hat, und zum Anderen alle unsubstituierten Benzonaphthyridine ausschließlich mittels Palladium-katalysierten C(sp²)-C(sp²)-Verknüpfungsreaktionen zugänglich zu sein scheinen [60;61].

Durch die retrosynthetische Analyse des gewünschten Lactams **A** erhält man zuerst das Produkt der *Suzuki*-Reaktion, welches analog zu den Thieno[*c*]chinolinen durch intramolekularen Ringschluss das gewünschte Lactam liefern soll, und dann die für die *Suzuki*-Kupplung benötigten Ausgangssubstanzen.



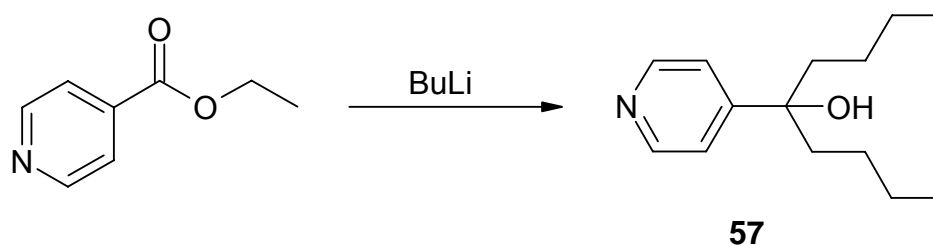
Schema 58

Für die Darstellung des 3-Iodisonicotinsäuremethylesters wurde zuerst die Methode nach *Epszajn* et al. [62] gewählt, bei der das aus Isonicotinsäure und Anilin zugängliche Isonicotinsäureanilid im nächsten Reaktionsschritt mit Butyllithium-Lösung umgesetzt wird. Das in 3-Position lithiierte Derivat **K** wird dann mit elementarem Iod zur Reaktion gebracht, wobei der iodierte Pyridinring entsteht. Nach Protonen-katalysierter Anilidspaltung wird die freie Säure in den Methylester überführt.



Schema 59

Versuche, durch den Einsatz von Isonicotinsäureethylester die lineare Synthese zu verkürzen und damit die effektive Ausbeute zu erhöhen, führten nicht zum gewünschten Produkt, sondern es erfolgte die Bildung des 5-(4-Pyridinyl)-5-nonanols (**57**) durch Reduktion der Esterfunktion zum tertiären Alkohol.



Schema 60

Von diesem Feststoff, der in einer Patentschrift von Ciba als Öl beschrieben ist [63], konnten Einkristalle gezüchtet und eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt werden. In dieser konnte eine intermolekulare Wasserstoff-Brücke zwischen dem Pyridin-Stickstoff und dem Proton der alkoholischen Funktion nachgewiesen werden.

Daher liegt im IR-Spektrum die starke OH-Bande ($\tilde{\nu} = 3179 \text{ cm}^{-1}$) erwartungsgemäß im Bereich von $\tilde{\nu} = 3200 - 2500 \text{ cm}^{-1}$ für Wasserstoff-Brücken zwischen alkoholischen Gruppen und sp^2 -hybridisierten Stickstoffatomen [64].

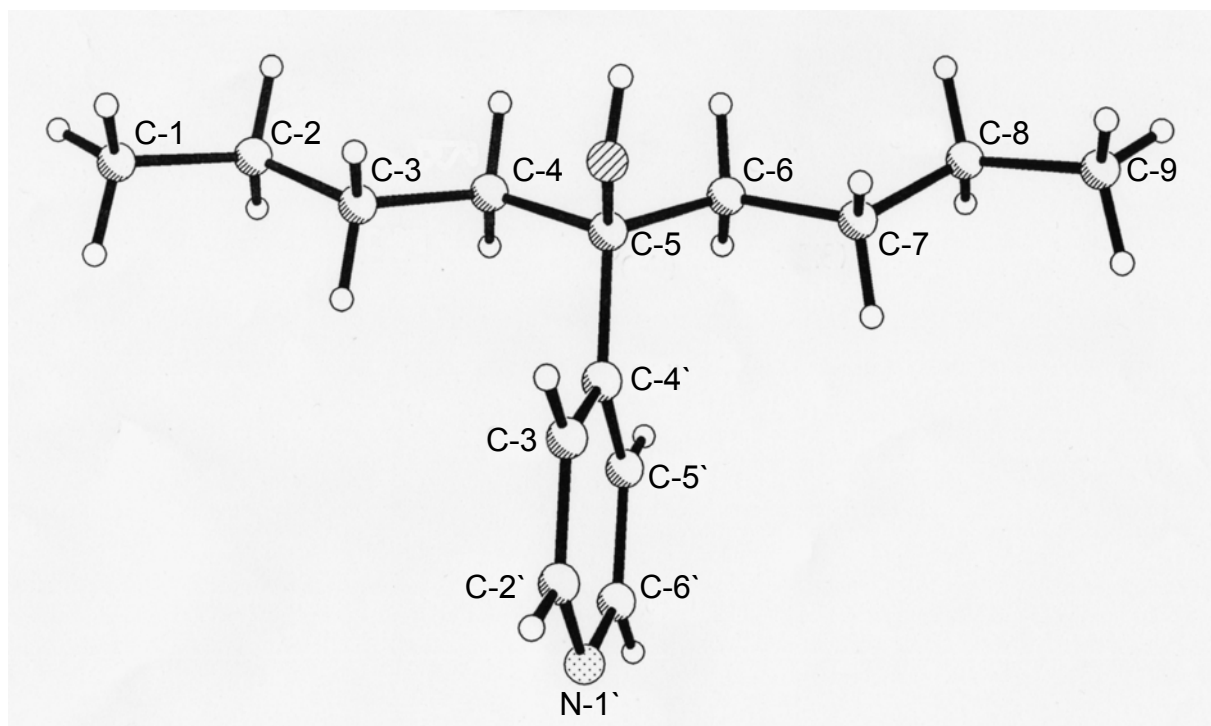


Abb. 43: Röntgenkristallstruktur von **57**

Die hohe Symmetrie dieses Alkohols ist gut zu erkennen, so dass im ^1H -NMR-Spektrum die Signale für die vier untereinander enantiotopen Protonengruppen 1-H/9-H, 2-H/8-H, 3-H/7-H und 4-H/6-H zusammen fallen sollten. Aufgrund des prochiralen C-5 sind allerdings die einzelnen Methylengruppen untereinander diastereotop [65].

Dies wird insbesondere an den vier Protonen in Position 4 und 6 deutlich, die unter dem Einfluss des aromatischen Ringstromeffekts in zwei Multipletts ($\delta = 0.92 - 1.03$ ppm und $\delta = 1.27 - 1.37$ ppm) mit einer chemischen Verschiebungsdifferenz von ~ 0.35 ppm aufspalten.

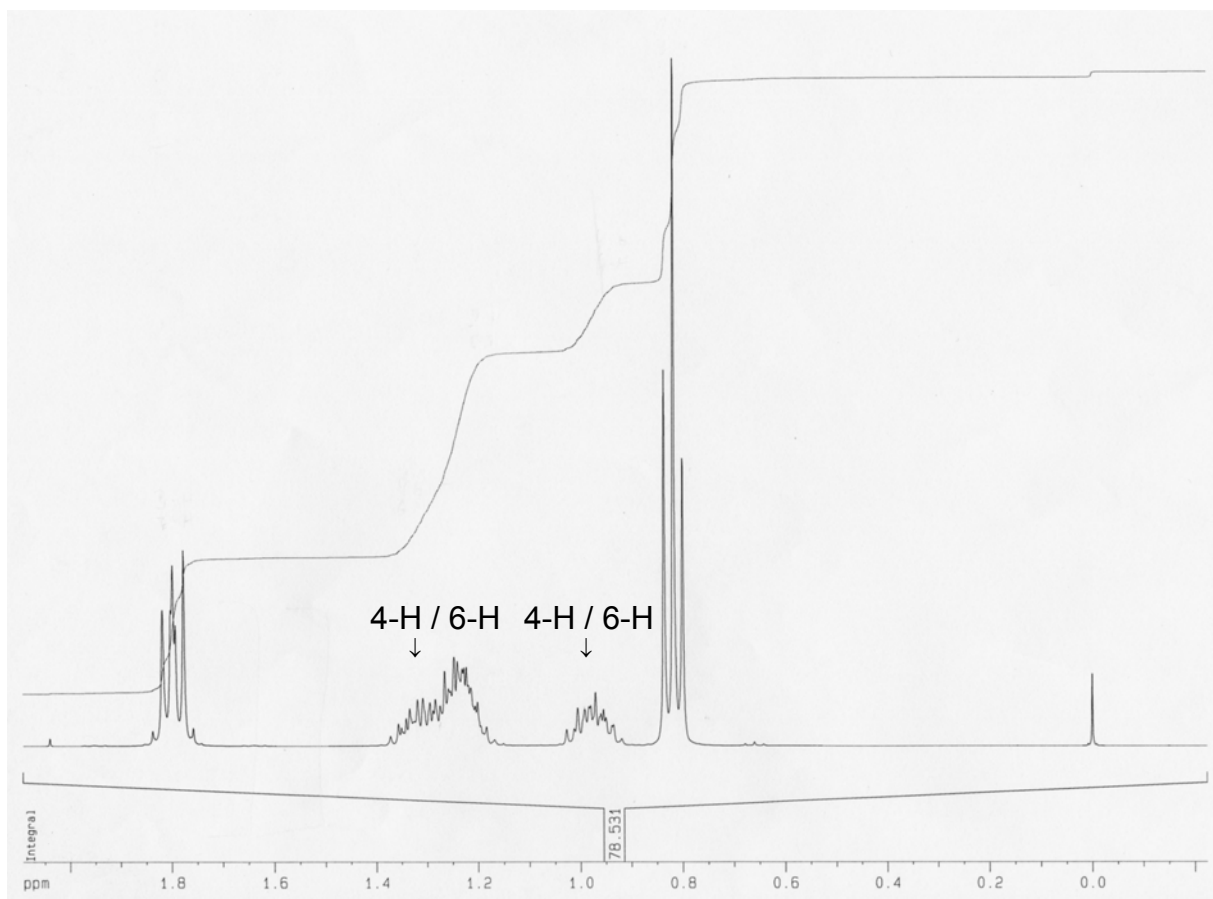


Abb. 44: Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums von **57** in CDCl_3

Die Bildung des tertiären Alkohols **57** als Hauptprodukt der Umsetzung von Isonicotinsäure und Butyllithium lässt sich durch die geringe Elektronendichte am Carbonyl-Kohlenstoffatom erklären, wodurch das Butyllithium mit seinem elektronenreichen Kohlenstoffatom C-1 wie ein *Grignard*-Reagenz wirken kann.

Im Vergleich dazu ist aufgrund der Amidresonanzstruktur beim Isonicotinsäureanilid die Elektronendichte am betreffenden Kohlenstoffatom stark erhöht. Dadurch stehen bei der Iodierung nun die basischen Eigenschaften des zugesetzten Butyllithiums im Vordergrund.

Folglich ist die für den Ringschluss benötigte Esterfunktion durch ihr stark elektronenverarmtes Carbonyl-Kohlenstoffatom als Strukturelement bei der Iodierung ungeeignet.

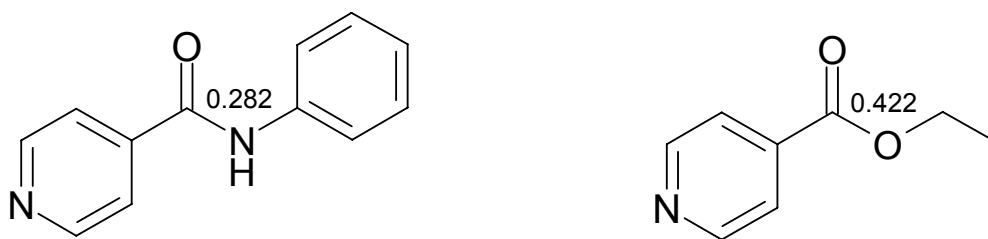
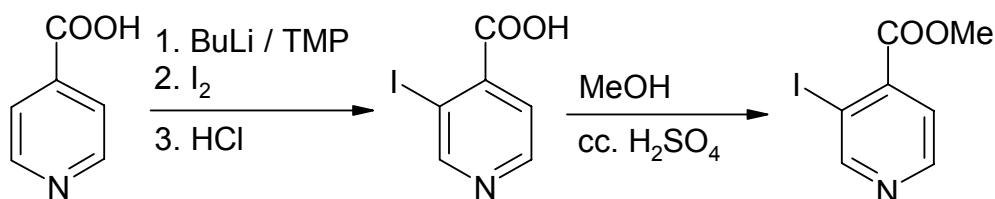


Abb. 45

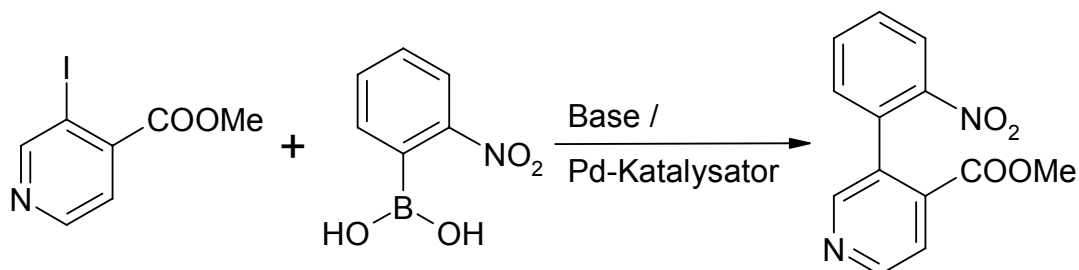
Eine Erhöhung der Ausbeute sollte durch direkten Einsatz von Isonicotinsäure möglich sein, da das entstehende Carboxylat-Anion ebenfalls eine hohe Elektronendichte am betreffenden Kohlenstoffatom aufweist, und die Amidbildung und -spaltung als Reaktionsschritte entfallen.

Damit die Einführung des Halogenatoms in 3-Position möglichst quantitativ abläuft, wird nach *Lazaar et al.* 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (TMP) als Hilfsbase zugesetzt [66]. Die so erhaltene 3-Iodisonicotinsäure wird unter bekannten Bedingungen in den Methylester überführt.



Schema 61

Dieser Methylester sollte nach dem allgemeinen Schema in einer *Suzuki*-Reaktion mit 2-Nitrophenylboronsäure verknüpft werden.



Schema 62

Ziel der systematischen Variation war es, die günstigsten Reaktionsbedingungen zu ermitteln, wobei zunächst das Augenmerk auf den Katalysator gerichtet wurde. Aufgrund der mit dem 3-Iodthiophen-2-carbonsäuremethylester vergleichbaren Elek-

tronendichte am C-3, wurde als Katalysator das [1,1'-Bis(diphenylphosphin)-ferrocen]-palladium(II)-chlorid gewählt.

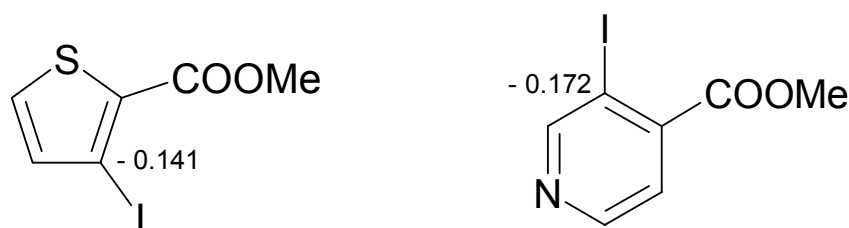


Abb. 46

Mit der für das erste *Suzuki*-Produkt **3** optimalen Base Bariumhydroxid und DMF / H₂O als Lösemittel konnte aber kein Kupplungsprodukt isoliert werden (Tabelle 11; Versuch 1).

Auch durch den in Versuch 2 durchgeführten Austausch des Katalysators und der Base, der bei den stellungsisomeren [c][2,7]- und [h][1,6]-verknüpften Verbindungen zum Erfolg geführt hat [60], konnte die Zielverbindung nicht erhalten werden.

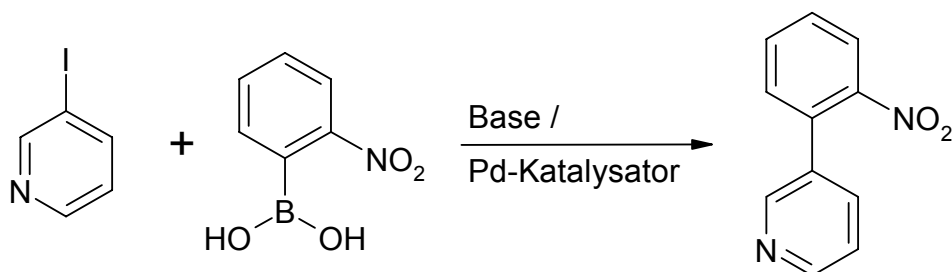
Versuch 3 wurde durchgeführt, um den Einfluss der Temperatur zu untersuchen. In einem weiteren Versuch wurde der Ferrocenyl-Palladium-Katalysator mit dem Lösemittel und der Base kombiniert, die sich beim *Suzuki*-Produkt **14** als optimal herausgestellt hatten. Hierbei wurde ebenfalls nicht das gewünschte Kupplungs-Produkt erhalten.

Eine weitere Abwandlung geht davon aus, dass der erste Schritt im Katalyse-Zyklus, die oxidative Übertragung der Halogen-Komponente auf den Palladium-Katalysator, der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Daher wurden nach Meier et al. [67] zuerst nur der Palladium-Katalysator und der 3-Iodisonicotinsäuremethylester zur Reaktion gebracht und erst später sowohl die 2-Nitrophenylboronsäure als auch die Base zugegeben (Versuch 5). Leider konnte unter diesen Reaktionsbedingungen ebenfalls kein *Suzuki*-Produkt erhalten werden.

| Versuch-Nr. | Katalysator | Temperatur | Base | Lösemittel |
|-------------|------------------------------------|------------|---|----------------------------|
| 1 | [PdCl ₂ dppf] | 80 °C | Ba(OH) ₂ | DMF:H ₂ O (3:1) |
| 2 | Pd(PPh ₃) ₄ | 80 °C | 2-M K ₂ CO ₃ -Lsg. | DMF:H ₂ O (3:1) |
| 3 | [PdCl ₂ dppf] | RT | 2-M K ₂ CO ₃ -Lsg. | DMF:H ₂ O (3:1) |
| 4 | [PdCl ₂ dppf] | Δ | 2-M Na ₂ CO ₃ -Lsg. | DME |
| 5 | [PdCl ₂ dppf] | RT → Δ | 2-M Na ₂ CO ₃ -Lsg. | DME |

Tabelle 11: Reaktionsbedingungen bei der Suzuki-Kupplung

Da keiner der fünf Versuche zu einer Bildung des gewünschten Produkts zu führen scheint, wurde in zwei Kontrollversuchen die generelle Eignung der beiden Palladium-Katalysatoren untersucht. In den Kontrollversuchen wurde 3-Iodisonicotinsäuremethylester durch 3-Iodpyridin ersetzt.



Schema 63

Die Wahl fiel auf das 3-Iodpyridin, da die Elektronendichten an den betreffenden Kohlenstoffatomen vergleichbar sind.

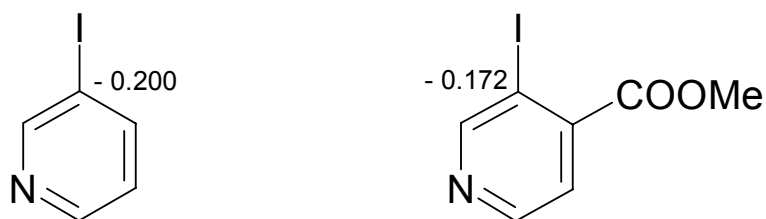


Abb. 47

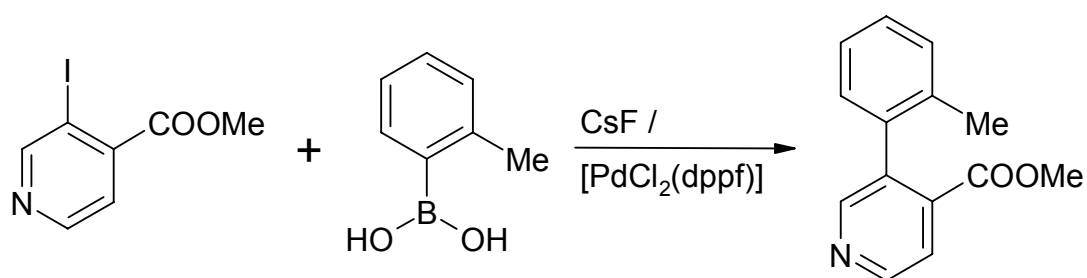
Durch die zwei Versuche konnte die generelle Eignung der beiden Katalysatoren festgestellt werden. Weiterhin wurde die aufgrund der Elektronendichten-Berechnung vermutete bessere Eignung des Ferrocenyl-Katalysators für diese Reaktion bestätigt.

| Versuch-Nr. | Katalysator | Temperatur | Base | Lösemittel | Ausbeute [%] |
|-------------|------------------------------------|------------|---|------------|--------------|
| 1 | [PdCl ₂ dppf] | RT → Δ | 2-M Na ₂ CO ₃ -Lsg. | DME | 85 |
| 2 | Pd(PPh ₃) ₄ | RT → Δ | 2-M Na ₂ CO ₃ -Lsg. | DME | 75 |

Tabelle 12

Wahrscheinlich besteht ein Grund für das Misslingen der *Suzuki*-Kupplung in der Wahl der Base. In Anlehnung an das *Suzuki*-Produkt **35** könnte bei der Bildung des π -Komplexes der Austausch des Natriumcarbonats durch Caesiumfluorid wieder zum Erfolg führen.

Untermuert wird diese Hypothese durch *Gwaltney II. et al.* [68], der mit dem [1,1'-Bis(diphenylphosphin)-ferrocen]-palladium(II)-chlorid-Katalysator und Caesiumfluorid die 2-Methylphenylboronsäure und den 3-Iodisonicotinsäure-methylester in sehr guten Ausbeuten miteinander verknüpfen konnte.



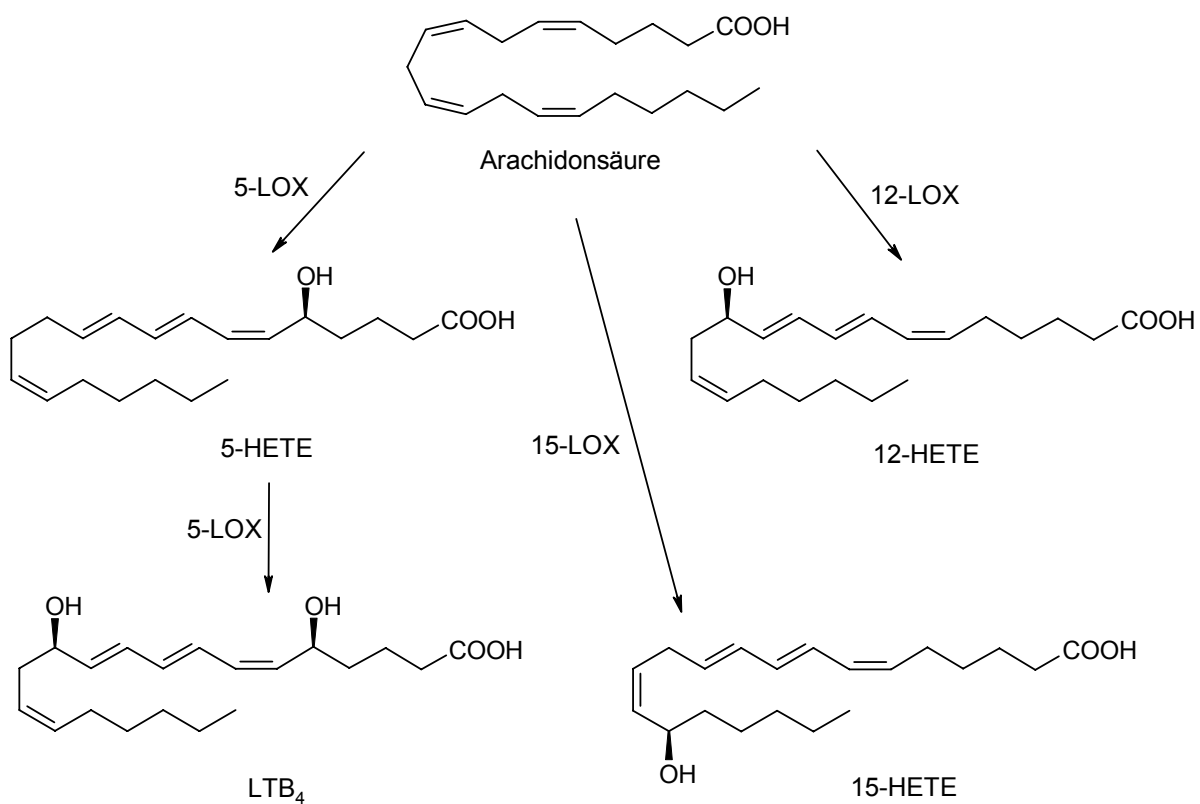
Schema 64: Von Gwaltney II. et al. durchgeführte Suzuki-Kupplung

Diese Hypothese bestätigende oder widerlegende Versuche wurden nicht mehr durchgeführt.

4. Pharmakologische Prüfung

4.1. Prüfung auf Lipoxygenase- und Cyclooxygenase-Hemmung

Die Lipoxygenase, von der es mehrere Subtypen gibt, ist als Enzym an der Umwandlung von Arachidonsäure (Eicosa-5,8,11,14-tetraensäure) in verschiedene hydroxylierte Leukotriene (LT), und damit an der Pathogenese des Asthmas und anderer entzündlicher Erkrankungen, wie Rheumatoide Arthritis, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Psoriasis und Glomerulonephritis, beteiligt [69].



Schema 65: Verkürzte Darstellung des Leukotrien-Metabolismus

Die Lipoxygenase besitzt als Zentralatom in ihrer aktiven Domäne ein Eisen(III)-Ion, so dass Substanzen mit Hydroxamsäure-Struktur aufgrund ihrer Komplexbildungsmöglichkeit für Eisenionen potentielle Inhibitoren dieses Enzyms darstellen.

Die Testung der cyclischen Hydroxamsäure **2** auf Hemmwirkung gegenüber der Sojabohnen-Lipoxygenase-1 (15-LOX) erfolgte nach einem von Clemens etablierten polarographischen *in vitro*-Messverfahren, bei dem die Enzymaktivität nach Zugabe von Linolsäure als Substrat erfasst wurde [70].

Desweiteren wurde die Wirkung durch die Konzentrationsbestimmung verschiedener

Arachidonsäure-Metabolite im menschlichen Vollblut getestet. Bei dieser Methode erfolgt die Quantifizierung der 5-, 12- und 15-Hydroxyeicosatetraensäure (5-, 12-, 15-HETE) mittels HPLC.

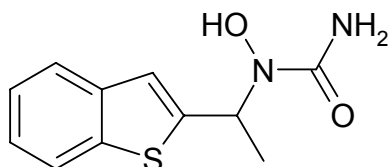
Zusätzlich wurde durch Bestimmung der 12-Hydroxyheptadecatriensäure (12-HHT), ein Metabolit des Cyclooxygenase-Weges [71], die Wirkung der Verbindung **2** auf dieses Enzym, welches ebenfalls ein Eisen(III)-Ion als Zentralatom besitzt, untersucht.

Aus den in *Tabelle 13* zusammengefassten Hemmwerten ist die nur sehr schwach ausgeprägte Wirksamkeit der Substanz **2** erkennbar.

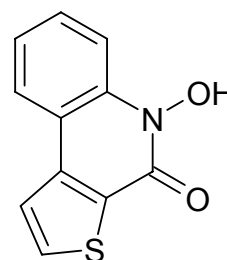
| Substanz | Vollblutassays | | | | | Sojabohnen LOX |
|----------|------------------|----------|----------|---------|----------|----------------|
| | LTB ₄ | 5-HETE | 12-HETE | 15-HETE | 12-HHT | 15-LOX |
| 2 | 40 ± 10% | 20 ± 33% | 37 ± 15% | 13 ± 3% | -15 ± 5% | 25 ± 4% |

Tabelle 13: Prozentuale Hemmwerte der Bildung verschiedener Arachidonsäuremetabolite und die relative Standardabweichung

Die Testsubstanz zeigte bei einer Konzentration von 100 µM nur eine geringe Hemmung der Sojabohnen-LOX (< 25%). Der negative Wert für die 12-HHT (ermittelt für eine Konzentration von 10 µM) zeigt sogar eine, wenn auch nicht signifikante, Stimulation des Enzyms Cyclooxygenase. Die ebenfalls bei einer Konzentration von 10 µM ermittelten prozentualen Hemmwerte für Leukotrien B₄ (40 ± 10%), 5-HETE (20 ± 33%), 12-HETE (37 ± 15%) und 15-HETE (13 ± 3%) sind für die Eicosanoide 5-, 12- und 15-HETE nicht signifikant ($p < 0.05$). Im Falle des LTB₄ deutet der Hemmwert auf einen IC₅₀-Wert > 10 µM hin und besitzt somit weniger als ein Zehntel der Wirksamkeit des 5-LOX-Inhibitors Zileuton (IC₅₀-Wert 0.7 µM) [72].



N-Hydroxyharnstoff-Derivat
Zileuton (Zyflo®)



cyclische Hydroxamsäure **2**

4.2. Prüfung auf Wirksamkeit gegen Chloroquin-sensitive und – resistente *Plasmodium falciparum*-Stämme

Ziel der Testung auf Wirksamkeit gegen einen Chloroquin-resistenten *Plasmodium falciparum*-Stamm war es, eine Aussage zur Struktur-Wirkungs-Beziehung von Substanzen mit stellungsisomeren Thieno[c]chinolin-Tricyclen machen zu können, und zwar sowohl in Hinsicht auf den Tricyclus selbst, als auch in Hinblick auf die Seitenkette.

Zur Komplettierung der Ergebnisse wurden einige Substanzen zusätzlich auf ihre Wirksamkeit gegenüber einem Chloroquin-sensitiven Stamm untersucht.

Als *P. falciparum*-Kulturen standen zum einen der Chloroquin-, Cycloguanil- und Pyrimethamin-resistente Stamm Dd2 und zum anderen der Chloroquin-sensitive Stamm 3D7 zur Verfügung.

Die Kultivierung der Plasmodien erfolgte im RPMI-1640-Medium, das mit humanem Serum supplementiert wurde [73]. Dabei fanden als Wirtszellen humane Erythrocyten Verwendung. Die Kultur wurde bei 37 °C thermostatisiert und unter einer kontrollierten Atmosphäre bestehend aus 92% N₂, 5% O₂ und 3% CO₂ gehalten.

Die umfangreichste Testmethode war die Bestimmung der Wachstumshemmung mittels Inkorporation von ³H-markiertem Hypoxanthin (modifizierte Methode nach Desjardins et al. 1979 [74]). Dabei wurden die Testsubstanzen in einer 1 zu 3-Verdünnungsserie mit der Parasitenkultur inkubiert. Nach einer Inkubation über 48 h wurde [³H]-Hypoxanthin zugefügt und für weitere 24 h inkubiert. Anschließend erfolgte die Ernte der Parasiten auf Glasfaserfiltern und die Messung der inkorporierten Radioaktivität.

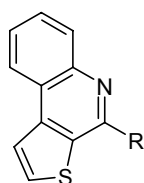
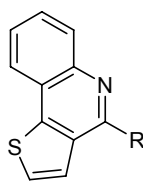
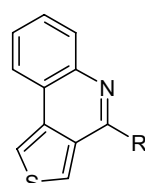
Bei der zweiten Testmethode, die ausschließlich bei dem Chloroquin-sensitiven Stamm 3D7 angewendet wurde, führte man einen Hemmversuch über einen großen Konzentrationsbereich mit mikroskopischer Auswertung durch. Dabei wurden die Substanzen in dezimalen Verdünnungsschritten über einen Konzentrationsbereich von 1 nM bis 100 µM mit einer Kultur des *P. falciparum*-Stammes inkubiert. Die Parasitämie der Kultur betrug zu Beginn des Versuches 0.3% (bei einem Hämatokrit von 2%). Das Parasitenwachstum wurde nach einer Inkubationszeit von 72 h an Giemsa-gefärbten Ausstrichen bestimmt.

In *Abbildung 49* sind die drei stellungsisomeren Thieno[c]chinolin-Tricyclen (**T¹-T³**) aufgeführt.

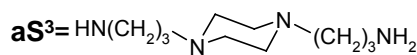
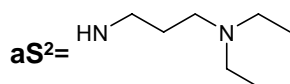
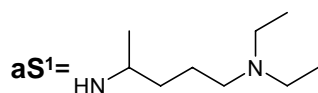
Aus der freien Kombination dieser Tricyclen mit den ebenfalls in *Abbildung 49* darge-

stellten zwölf Seitenkettenresten resultiert ein Pool von Testsubstanzen. Zur Vereinfachung kann dieser Pool in drei unterschiedliche Gruppen eingeteilt werden:

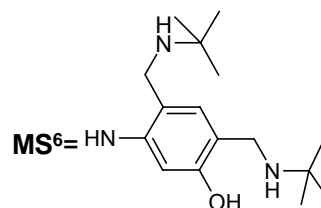
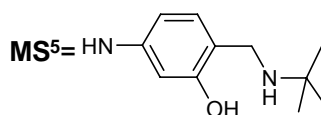
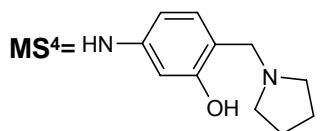
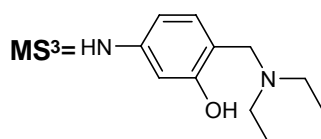
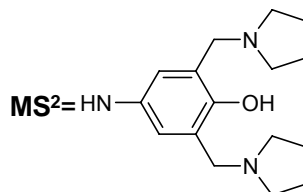
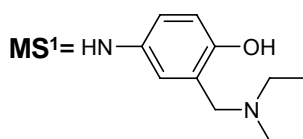
1. Substanzen mit aliphatischer Seitenkette (Chloroquin-Analoga)
2. Substanzen mit Phenol-*Mannich*-Seitenkette (Amodiaquin- bzw. Isoquin-Analoga)
3. Substanzen, bei denen die beiden Tricyclen über einen aliphatischen Linker miteinander verbunden sind

**T¹****T²****T³**

aliphatische Seitenketten



Phenol-**Mannich**-
Seitenkette



aliphatischer Linker

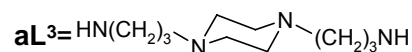
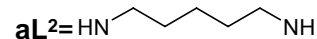
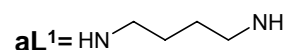


Abb. 49: Auflistung und Einteilung der Testsubstanzen

4. Pharmakologische Prüfung

In *Tabelle 14* sind die Ergebnisse des mikroskopischen Tests für den *P. falciparum*-Stamm 3D7 zusammengefasst.

| μM | Thieno[2,3- <i>c</i>]chinoline | | | Thieno[3,2- <i>c</i>]chinoline | | | | | |
|---------------|---|--|--|--|---|---|--|--|--|
| | 9 (T ¹ aL ¹) | 12 (T ¹ aL ³) | 13 (T ¹ aS ³) | 19 (T ² aS ¹) | 20a (T ² MS ¹) | 20b (T ² MS ²) | 24 (T ² aL ¹) | 25 (T ² aL ³) | 26 (T ² aS ³) |
| 100 | - | - | - | - | - | - | - | Lyse | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 | - | - | - | + | + | - | - | - | - |
| 0.1 | - | ± | - | + | + | - | - | - | + |
| 0.01 | - | ± | ± | + | + | + | - | - | + |
| 0.001 | + | ± | + | + | + | + | ± | ± | + |

(-) keine lebensfähigen Parasiten

(+) keine Beeinträchtigung des Parasitenwachstums

(±) Parasitämie geringer als in unbehandelten Kontrollen und/oder Morphologie der Parasiten anomal

Tabelle 14: In vitro Aktivität gegen den P. falciparum-Stamm 3D7 (mikroskopischer Test)

Die Betrachtung dieser Testergebnisse für den Chloroquin-sensitiven Stamm ergibt drei wirksame Substanzen (**9**, **24**, **25**) mit einer Hemmkonzentration < 10 nM, wobei die Substanz **25** bei einer Konzentration von 100 μM als unerwünschte Reaktion die Lyse der Erythrocyten zur Folge hat.

Um besser quantifizierbare Ergebnisse für den 3D7-Stamm zu erhalten, wurde in einem weiteren Test die Wachstumshemmung der Parasiten über die Inkorporation von ³H-markiertem Hypoxanthin bestimmt.

Analog dazu wurde die Hemmwirkung gegen intraerythrocytäre Formen des *P. falciparum*-Stammes Dd2 ermittelt, wobei noch drei weitere Substanzen der [2,3-*c*]-Reihe mit in die Testungen aufgenommen wurden.

Die Resultate dieser Tests sind in *Tabelle 15* aufgelistet.

| Isomer | Substanz | 3D7 IC ₅₀ [nM] | Dd2 IC ₅₀ [nM] | Quotient Dd2 IC ₅₀ / 3D7 IC ₅₀ |
|-----------------------------|--|------------------------------|------------------------------|---|
| Thieno[2,3-c]- chinoline | 6 (T ¹ aS ¹) | | 8000 | |
| | 7a (T ¹ MS ¹) | | 2400 | |
| | 7b (T ¹ MS ²) | | 650 | |
| | 9 (T ¹ aL ¹) | 630 | 2100 | ~ 3 |
| | 12 (T ¹ aL ³) | 630 | 2000 | ~ 3 |
| | 13 (T ¹ aS ³) | 950 | | |
| Thieno[3,2-c]- chinoline | 19 (T ² aS ¹) | 2100 | 4100 | ~ 2 |
| | 20a (T ² MS ¹) | 1900 | 2000 | ~ 1 |
| | 20b (T ² MS ²) | 210 | 750 | 3 - 4 |
| | 24 (T ² aL ¹) | 480 | 1400 | ~ 3 |
| | 25 (T ² aL ³) | 420 | 3300 | ~ 8 |
| | 26 (T ² aS ³) | 800 | 3400 | ~ 4 |
| Chloroquin | | 21 | 210 | 10 |

Tabelle 15: IC₅₀-Werte für die Wachstumshemmung der *P. falciparum*-Stämme 3D7 und Dd2 (³H-Inkorporationstest)

Beim Datenvergleich fällt auf, dass sich die mittels ³H-Inkorporationstest ermittelten Hemmkonzentrationen deutlich von denen der mikroskopischen Auswertung unterscheiden. Für die Substanzen **9**, **24** und **25** ergibt sich eine Wirkminderung von ungefähr zwei Zehnerpotenzen:

| Substanz | 3D7 IC ₅₀ [nM] mikroskopisch bestimmt | 3D7 IC ₅₀ [nM] ³ H-Inkorporationstest |
|-----------|---|--|
| 9 | < 10 | 630 |
| 24 | < 10 | 480 |
| 25 | < 10 | 420 |

Tabelle 16: Hemmkonzentrationen der Substanzen **9**, **24** und **25** bestimmt durch die beiden Testverfahren

4. Pharmakologische Prüfung

Die Ursache dafür ist unbekannt; möglicherweise spielt das aufgrund der unterschiedlichen Verdünnungsschritte (1:10 Verdünnungsserie bei der mikroskopischen Methode ↔ 1:3 Verdünnungsserie bei der ^3H -Inkorporationsmethode) veränderte Adsorptionsverhalten der Substanzen an dem verwendeten Plastikmaterial eine Rolle.

Weiterhin war auffällig, dass für den Dd2-Stamm durchweg höhere IC_{50} -Werte gemessen wurden als für den 3D7-Stamm. Die jeweiligen Unterschiede waren jedoch nicht so ausgeprägt wie bei dem als Kontrolle mitgeführten Chloroquin (Faktor 1 - 8 für die Testsubstanzen ↔ Faktor 10 für das Chloroquin).

Als aktivste Substanz zeigte das Pyronaridin-Derivat **20b** einen IC_{50} -Wert von 210 nM für den 3D7-Stamm, während sich die Bis-Thienochinolin-Derivate **24** und **25** aus der gleichen Thieno[3,2-c]chinolin-Reihe nur als etwa halb so wirksam erwiesen.

Gegenüber dem Chloroquin-resistenten *P. falciparum*-Stamm Dd2 zeigten die beiden Pyronaridin-analogen Verbindungen **7b** und **20b** mit einem IC_{50} -Wert von 650 nM [75] bzw. 750 nM die größte Hemmwirkung, wobei in diesem Fall die Substanz **7b** aus der Thieno[2,3-c]chinolin-Reihe etwas besser abschnitt.

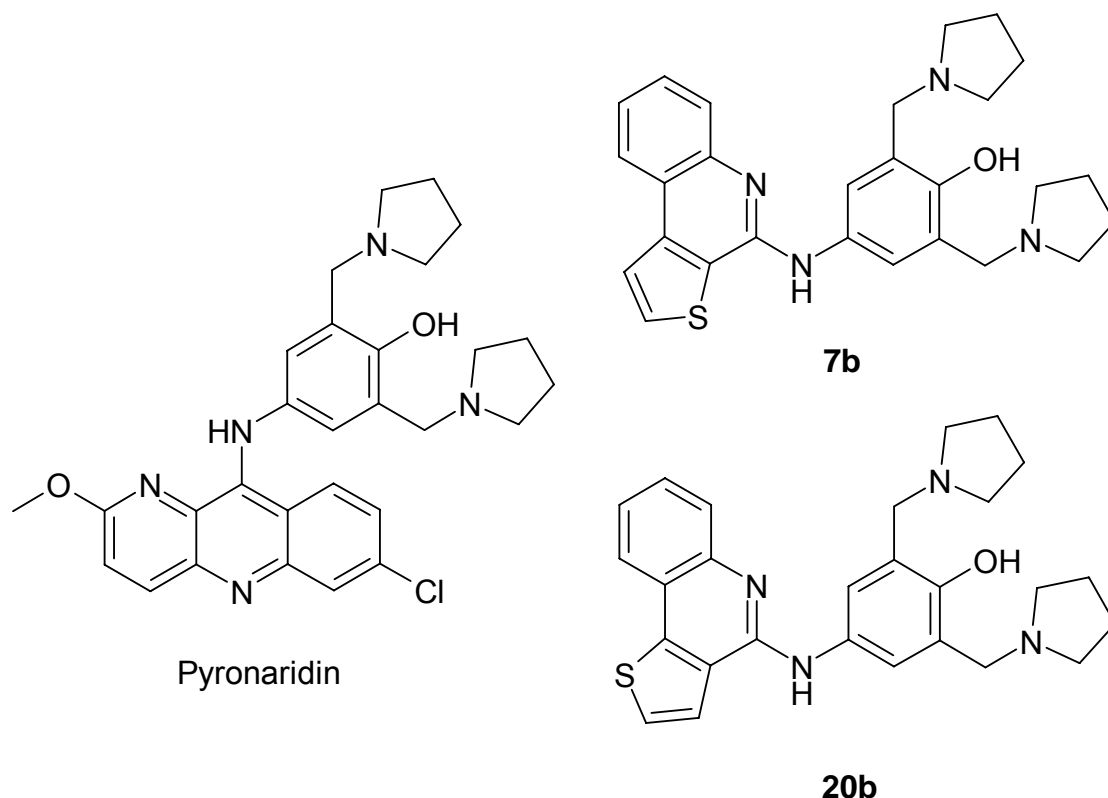


Abb. 50: Pyronaridin und die Pyronaridin-analogen Verbindungen **7b** und **20b**

Um zu untersuchen, ob die im mikroskopischen Test beobachteten, ungewöhnlich hohen Aktivitäten der Substanzen **9**, **24** und **25** mit einer *in vivo*-Aktivität korrelieren, wurde eine Wirksamkeitsprüfung an *Plasmodium vinckei*-infizierten Mäusen durchgeführt. Am Tag nach der Infektion beginnend wurden den Versuchstieren drei Tage lang, einmal täglich unterschiedliche Dosen (10, 30, 100 mg/kg KG) der Substanzen durch intraperitoneale Injektion appliziert. Am vierten Tag wurde den Tieren Blut entnommen, die vorhandenen Parasiten ausgezählt und die ED₅₀-Werte ermittelt (Tabelle 17). Die Substanzen **9** und **24** zeigten schwache *in vivo*-Aktivität mit ED₅₀-Werten von 100 bzw. 80 mg/kg. Als relativ gut wirksam erwies sich die Verbindung **25** (ED₅₀ = 30 mg/kg). Dieses Ergebnis ist in Hinblick auf die moderate Aktivität im ³H-Inkorporationstest bemerkenswert. Eine mögliche Erklärung für die vergleichsweise hohe *in vivo*-Aktivität von **25** könnte in einem günstigen pharmakokinetischen Verhalten bestehen. Das verbesserte pharmakokinetische Verhalten wird durch die relativ hohe Wasserlöslichkeit der *N,N'*-Bis-(3-aminopropyl)piperazin-Gruppe bedingt. Einschränkung ist festzustellen, dass im wirksamen Konzentrationsbereich der drei getesteten Verbindungen auch toxische Effekte beobachtet wurden.

| Substanz | ED ₅₀ (mg/kg) |
|-----------|--------------------------|
| 9 | 100 |
| 24 | 80 |
| 25 | 30 |

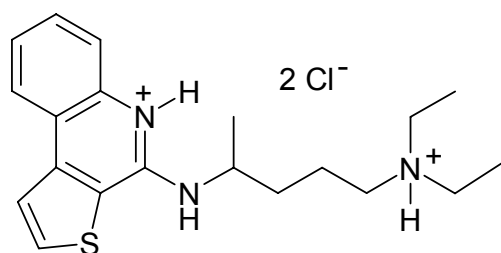
Tabelle 17: *In vivo*-Aktivität gegen *P. vinckei*

Die in Tabelle 15 aufgeführten Ergebnisse zeigen, dass alle Verbindungen eine signifikante Wirksamkeit gegen die beiden *P. falciparum*-Stämme besitzen. Diese ist aber für die potenteste Verbindung **20b**, bezogen auf den Chloroquin-sensitiven Stamm 3D7, um eine Zehnerpotenz geringer als für das Chloroquin selber.

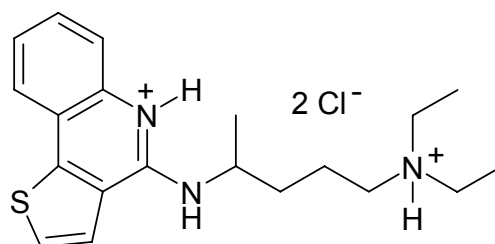
Die gegen den Chloroquin-resistenten *P. falciparum*-Stamm Dd2 am besten wirksame Substanz **7b** besitzt mit einem IC₅₀-Wert von 650 nM eine über 30-fach geringere Effizienz im Vergleich zu den etablierten Antimalaria-Wirkstoffen aus der Klasse der 4-Aminochinoline, bei denen unter vergleichbaren Bedingungen IC₅₀-Werte ≤ 20 nM gemessen werden [19].

Bedingt durch die Tatsache, dass alle Substanzen gegen den Chloroquin-sensitiven Stamm wirksamer sind als gegen den Chloroquin-resistenten, und unter Bezugnahme auf die in der Literatur postulierten Wirkmechanismen von ähnlich strukturierten Molekülen, kann sowohl für die Testsubstanzen mit aliphatischer und Phenol-*Mannich*-Seitenkette [76] als auch für die Substanzen mit aliphatischem Linker [41] der gleiche Wirkmechanismus wie für das Chloroquin angenommen werden [77;78].

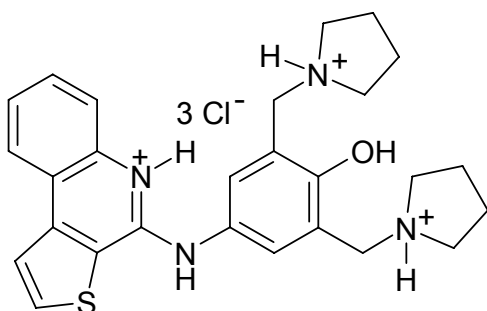
Interessanterweise kann zwar für die Seitenketten die schon für 4-Aminochinoline veröffentlichte Struktur-Wirkungsbeziehung bestätigt werden [19], während es nicht gelingt, eine allgemeingültige Aussage in Bezug auf die Stellung des Schwefelatoms zu treffen. Es kann lediglich für den 3D7-Stamm festgestellt werden, dass die [3,2-*c*]-Verknüpfung günstiger zu sein scheint, als die [2,3-*c*]-Verknüpfung. Bei Stamm Dd2 gelingt eine solche generelle Aussage nicht, da hier die Befunde z.B. für die isomeren Verbindungen **6** und **19** ([3,2-*c*]-verknüpfte Verbindung ist besser wirksam) bzw. **7b** und **20b** ([3,2-*c*]-verknüpfte Verbindung ist schlechter wirksam) im Widerspruch zueinander stehen.



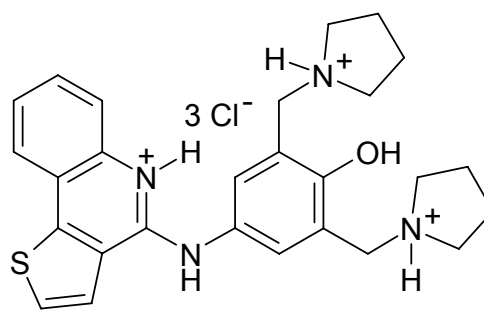
6: $IC_{50} = 8000 \text{ nM}$



19: $IC_{50} = 4100 \text{ nM}$ ← besser wirksam



7b: $IC_{50} = 650 \text{ nM}$



20b: $IC_{50} = 750 \text{ nM}$ ← schlechter wirksam

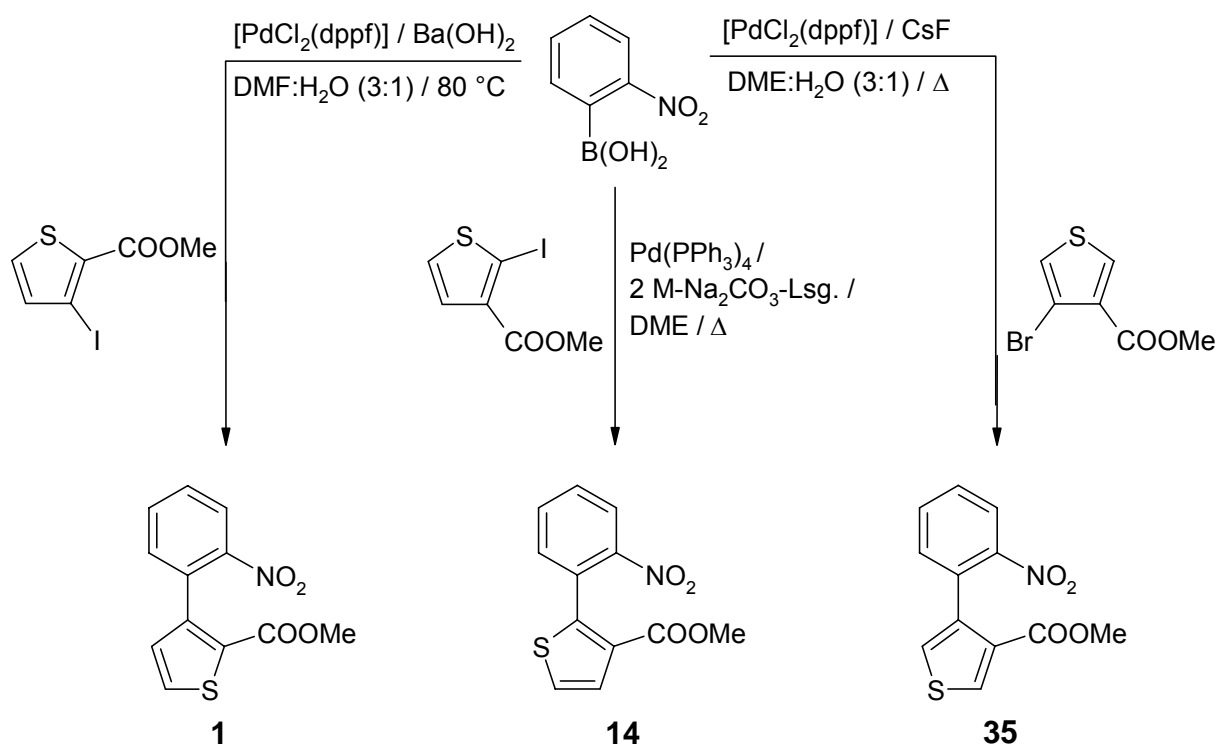
Abb. 51: IC_{50} -Werte der Verbindungen **6** und **7b** sowie der stellungsisomeren Verbindungen **19** und **20b**

Die durch *Vennerstrom* et al. mittels *in vitro*-Experimenten mit substituierten Bis-chinolin-Derivaten gezeigte sehr hohe Wirksamkeit (IC_{50} -Werte < 10 nM) [30] von Verbindungen aus zwei aromatischen Resten, die über einen aliphatischen Linker miteinander verbunden sind, konnte für die Substanzklasse der Thieno[c]chinoline nicht verifiziert werden. Ursache hierfür könnte sowohl die, im Vergleich zu Bis-4-Aminochinolinen, relativ schlechte Löslichkeit von Substanzen mit Bis-Thieno[c]chinolin-Struktur, als auch die von *Guillon* et al. bei ähnlich aufgebauten Verbindungen beobachtete Wirkungsminderung schwefelhaltiger Heterocyclen sein [41].

Für die Testsubstanzen aus der Thieno[3,4-c]chinolin-Reihe, sowie für einige andere ausgewählte Verbindungen, waren die Testergebnisse bei Drucklegung der Dissertationsschrift leider noch nicht vorhanden.

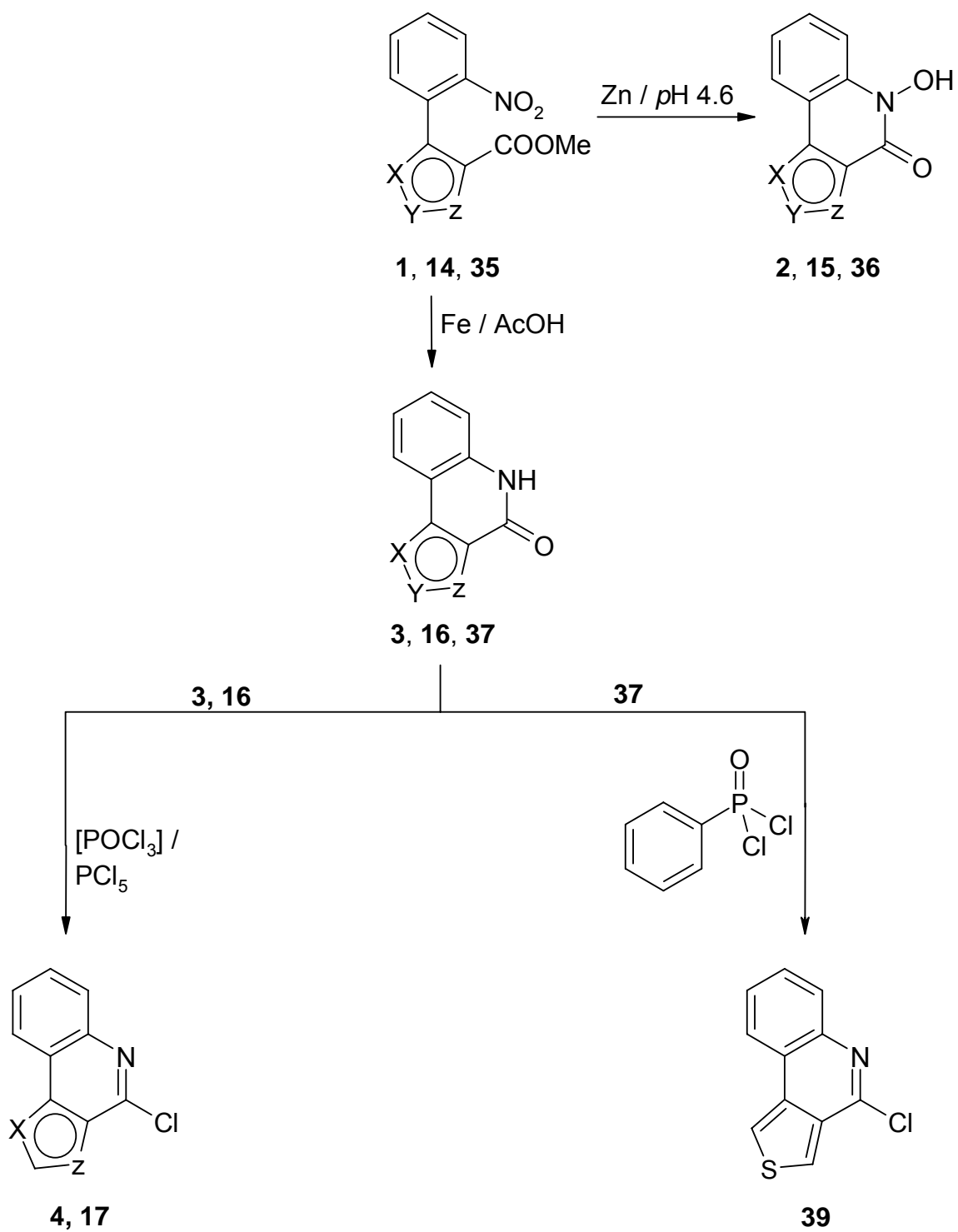
5. Zusammenfassung

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit bestand in der Darstellung der drei stellungsisomeren [c]-anellierten Thienochinoline. Schlüsselschritt dieser Synthesestrategie war die C-C-Verknüpfung einer Thiophen- mit einer Phenyl-Komponente nach *Suzuki* zu einer direkten Vorstufe des jeweiligen Tricyclus. Aufgrund der unterschiedlichen Reaktivität der als Edukte eingesetzten Thiophencarbonsäure-Derivate, mussten für jeden Synthesestrang andere Reaktionsbedingungen gewählt werden, um die Ausbeute zu optimieren. Als Indikator für die Wahl des Palladium-Katalysators diente hierbei der Grad der Bindungspolarisierung.



Schema 66

Von diesen *Suzuki*-Produkten ausgehend, waren die Lactame bzw. cyclischen Hydroxamsäuren bei entsprechender Wahl des pH-Wertes durch Reduktion der Nitro-Gruppe und nachfolgender Aminolyse der Esterfunktionen zugänglich. Im Falle des 4,5-Dihydrothieno[2,3-c]chinolin-4-ons (**3**) und des 4,5-Dihydrothieno[3,2-c]chinolin-4-ons (**16**) konnten die analogen 4-Chlorthienochinoline **4** und **17** durch Umsetzung mit PCl_5 in $POCl_3$ erhalten werden. Ausgehend von 4,5-Dihydrothieno[3,4-c]chinolin-4-on (**37**) gelang die Darstellung des 4-Chlorthieno[3,4-c]chinolins (**39**) durch Einsatz von Dichlorphenylphosphinoxid.



| | [2,3-c]- Verknüpfung | [3,2-c]- Verknüpfung | [3,4-c]- Verknüpfung |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | 1, 2, 3, 4 | 14, 15, 16, 17 | 35, 36, 37, 39 |
| X | CH | S | CH |
| Y | CH | CH | S |
| Z | S | CH | CH |

Schema 67

Die in 4-Position mit einem Chlor-Substituenten funktionalisierten Tricyclen **4**, **17** und **39** wurden im weiteren Verlauf mit verschiedenen basischen Seitenketten zur Reaktion gebracht, um die Testsubstanzen gegen Chloroquin-sensitive und multiresistente *Plasmodium falciparum*-Stämme zu erhalten. Die ausgewählten Seitenketten können aufgrund ihrer Synthese und/oder ihres Wirkmechanismus generell in folgende drei Gruppen eingeteilt werden.

1. Analoge des Chloroquins

Aus der Umsetzung der drei Chlor-substituierten Tricyclen in der Phenolschmelze nach Andersag [18] mit *N*¹,*N*¹-Diethyl-1,4-pentandiamin, *N*¹,*N*¹-Diethyl-1,3-propan-diamin und *N,N*-Bis(3-aminopropyl)piperazin wurden folgende Substanzen erhalten, deren entsprechenden Salze die Testsubstanzen darstellen.

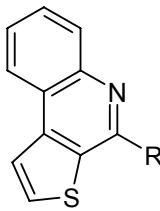
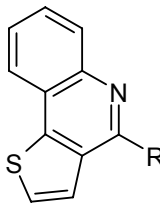
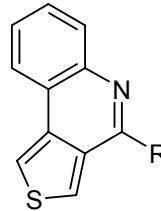
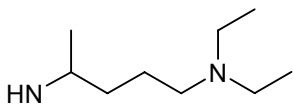
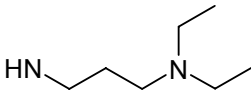
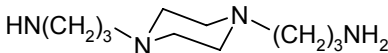
| R | |  |  |  |
|---|---------------------------------|---|--|--|
|  | Base | 5 | 18 | 40 |
| | Dihydrochlorid | 6 | 19 | 41 |
|  | Base | - | 32 | 55 |
| | Dihydrochlorid | - | 33 | 56 |
|  | Base | 11 | 23 | 49 |
| | Tetra-perchlorat / -hydrobromid | 13 (4 HClO ₄) | 26 (4 HClO ₄) | 50 (4 HBr) |

Tabelle 18: Testsubstanzen mit aliphatischer Seitenkette

2. Analoge des Amodiaquins, Pyronaridins und Isoquins

Substanzen mit partiell aromatischer Seitenkette wurden durch die Reaktion der [c]-anellierten 4-Chlorthienochinoline mit den Di- bzw. Trihydrochloriden der *p*-Aminophenol-*Mannich*-Basen dargestellt.

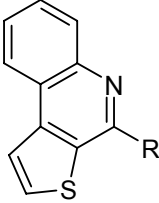
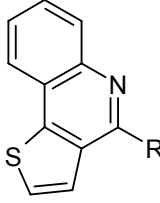
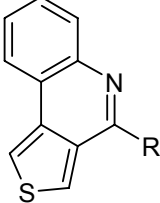
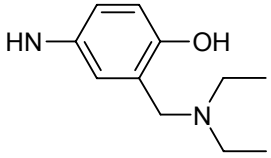
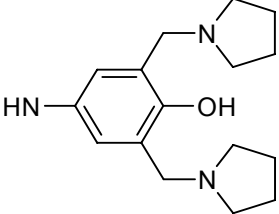
| R |  |  |  |
|---|---|--|---|
|  • 2 HCl | 7a | 20a | 42a |
|  • 3 HCl | 7b | 20b | 42b |

Tabelle 19: Testsubstanzen mit *p*-Aminophenol-Seitenkette

Im Gegensatz dazu wurde die *Mannich*-Reaktion bei der Darstellung der Isoquin-analogen Verbindungen erst nach erfolgter Umsetzung des jeweiligen Chlorthienochinolins mit 3-Aminophenol durchgeführt.

Durch den Einsatz von Diethylamin, Pyrrolidin und *tert.*-Butylamin gelangte man für die Thieno[3,2-*c*]- und Thieno[3,4-*c*]-Reihe zu folgenden Verbindungen:

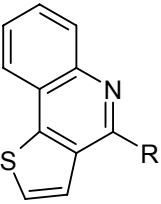
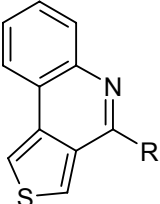
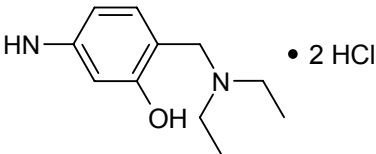
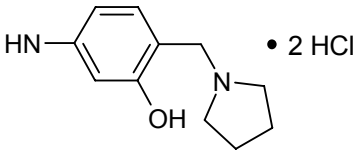
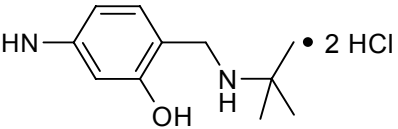
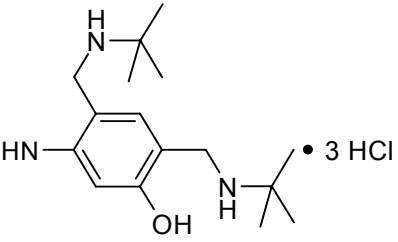
| R |  |  |
|---|---|---|
|  | - | 52 |
|  | - | 53 |
|  | 30 | 54 |
|  | 31 | - |

Tabelle 20: Tabelle der Isoquin-analogen Verbindungen

3. Substanzen mit aliphatischem Linker

Die Umsetzung der drei Chlor-substituierten Tricyclen in einer modifizierten Phenolschmelze nach *Andersag* [18] lieferte eine Verbindungsklasse, bei der jeweils zwei Tricyclen durch einen aliphatischen Linker miteinander verbunden sind.

Als basische Substanzen fanden 1,4-Butandiamin, 1,5-Pentandiamin und *N,N'*-Bis-(3-aminopropyl)piperazin Verwendung, so dass man zu folgenden Substanzen gelangte, von denen die entsprechenden Di- bzw. Tetrahydrochloride als Testsubstanzen eingesetzt wurden.

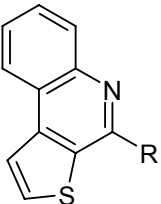
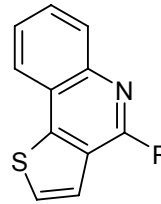
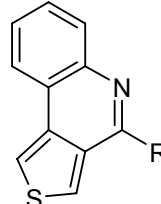
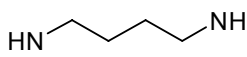
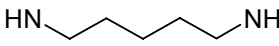
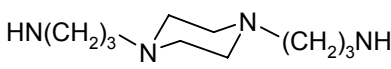
| R | |  |  |  |
|---|-------------------|---|---|---|
|  | Base | 8 | 21 | 43 |
| | Dihydrochlorid | 9 | 24 | 46 |
|  | Base | - | - | 45 |
| | Dihydrochlorid | - | - | 48 |
|  | Base | 10 | 22 | 44 |
| | Tetrahydrochlorid | 11 | 25 | 47 |

Tabelle 21: Testsubstanzen mit aliphatischem Linker

Biologische Prüfung

1. Lipxygenase- und Cyclooxygenase-Hemmung

Als Vertreter der cyclischen Hydroxamsäuren wurde das 4,5-Dihydro-5-hydroxythieno[2,3-*c*]chinolin-4-on (**2**) sowohl auf seine Wirksamkeit gegenüber verschiedenen Lipxygenasesubtypen (5-, 12-, 15-LOX), als auch gegenüber der Cyclooxygenase getestet. Da sich die Substanz lediglich als schwacher und unselektiver Inhibitor von

5-, 12- und 15-Lipoxygenasen in humanem Vollblut erwies, wurde auf eine Untersuchung der beiden anderen stellungsisomeren Verbindungen verzichtet.

2. Prüfung auf Wirksamkeit gegen Chloroquin-sensitive und resistente *Plasmodium falciparum*-Stämme

Bei der abschließenden Betrachtung der Testergebnisse gegen den Chloroquin-sensitiven *P. falciparum*-Stamm 3D7 fällt im Hemmversuch mit mikroskopischer Auswertung die gute Wirksamkeit (IC_{50} -Wert < 10 nM) der Substanzen **9**, **24** und **25** auf, die alle als gemeinsames Strukturmerkmal einen aliphatischen Linker aufweisen.

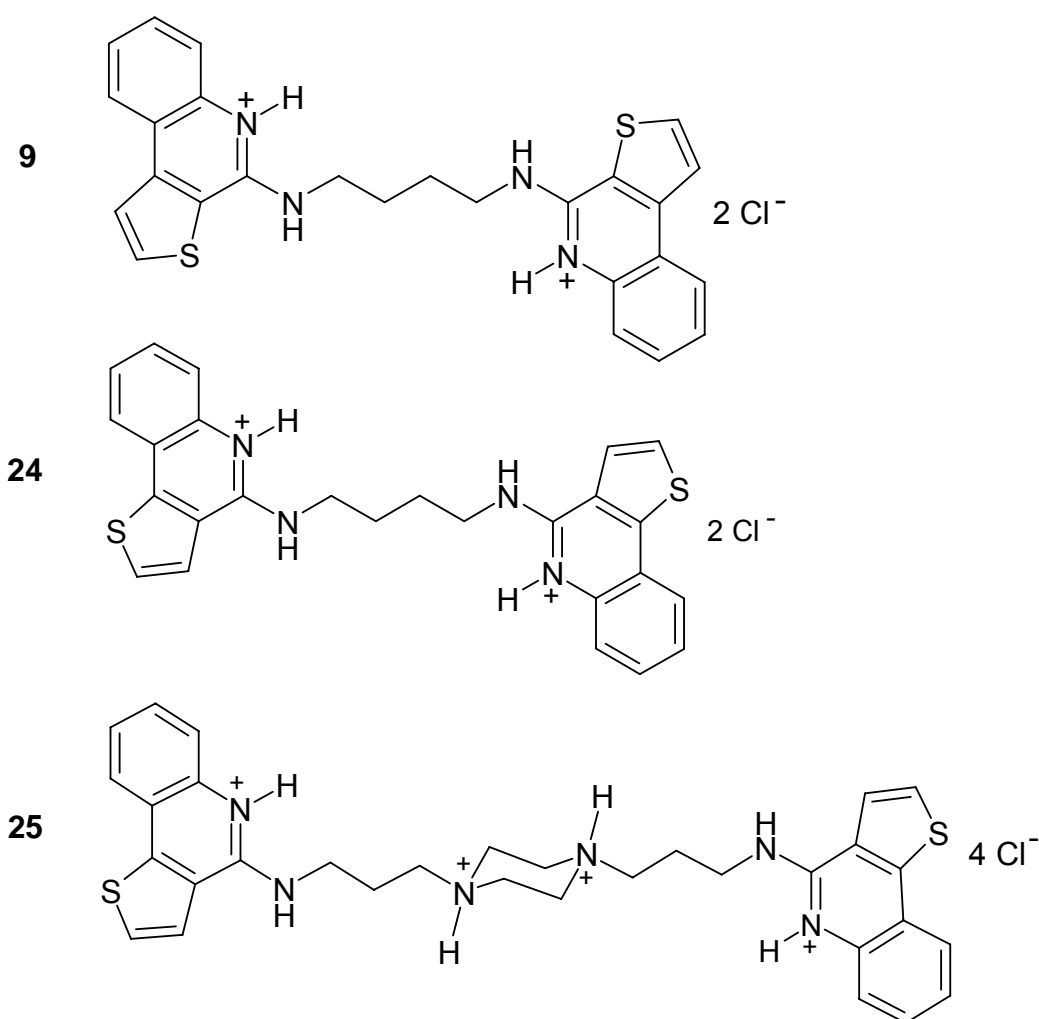


Abb. 52

Interessanterweise bleibt die zu erwartende hohe Hemmwirkung dieser Substanzen beim gleichen Stamm in der zweiten Methode, dem Inkorporationstest von ³H-markiertem Hypoxanthin, aus. Die effektivste Substanz hierbei war die Verbindung **20b** mit einem IC_{50} -Wert von 210 nM.

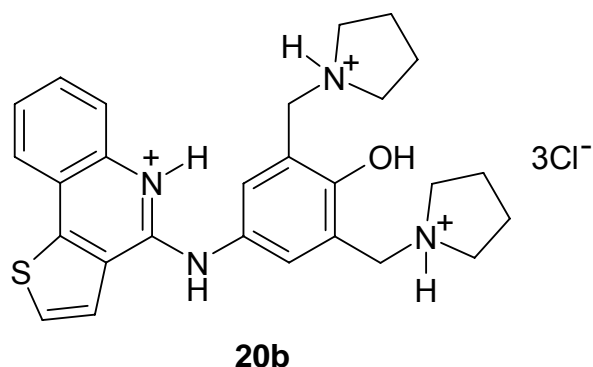


Abb. 53

Beim Inkorporationstest gegen den Chloroquin-resistenten *P. falciparum*-Stamm Dd2, stellte sich die Substanz **20b** (IC_{50} -Wert = 750 nM) ebenfalls als sehr effizient heraus. Mit einem IC_{50} -Wert von 650 nM besaß lediglich noch die analoge Substanz **7b** aus der Thieno[2,3-c]chinolin-Reihe eine bessere Wirksamkeit, so dass der zweifach substituierte Phenylrest als für die Wirkung wichtiges Strukturelement angesehen werden muss.

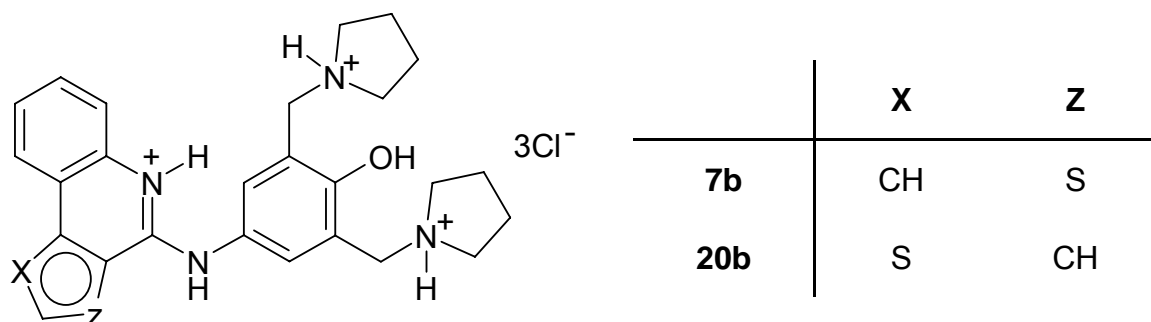


Abb. 54

Zusammenfassend lässt sich für die *in vitro*-Tests feststellen, dass zwar alle Substanzen eine Aktivität gegen die beiden *P. falciparum*-Stämme besitzen, aber die Wirksamkeit der beiden effizientesten Verbindungen **7b** und **20b** im Vergleich zur Referenzsubstanz Chloroquin noch um den Faktor 3 (für den Chloroquin-resistenten Stamm Dd2) bis 10 (für den Chloroquin-sensitiven Stamm 3D7) geringer ist.

Bei der zusätzlich für die Substanzen **9**, **24** und **25** durchgeführten Bestimmung der *in vivo*-Aktivität, stellte sich die Verbindung **25** mit einem ED_{50} -Wert von 30 mg/kg Körpergewicht als 2,5 – 3fach wirksamer als die Substanzen **9** und **24** heraus. Der Grund dafür scheinen die zusätzlichen Stickstoffatome im aliphatischen Verbindungsstück zu sein, durch welche die Wasserlöslichkeit der Verbindung **25** drastisch verbessert wird (Abb. 52).

6. Experimenteller Teil

6.1. Allgemeine Angaben

Technische Ausrüstung

Schmelzpunkte:

Linströmgerät (SPA-1, Fa. Bühler), nicht korrigiert

Elementaranalysen

Thermo Quest Flash 1112 EA; Referenzsubstanzen : Sulfanilsäure, Nicotinsäureamid, Acetanilid, Nitrosonaphthol

IR-Spektroskopie (IR)

Thermo Nicolet 200 FT-IR-Spektrometer

UV-Spektroskopie (UV):

Analytik Jena Specord 200 UV/VIS-Spektrometer

Massenspektrometrie (MS)

Finnigan MAT 90 (Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig)

Elektronenstoß Ionisation (EI)-MS: Ionisationsenergie 70 eV

Chemische Ionisation (CI)-MS: Reaktandgas siehe jeweilige Substanzbeschreibung

Elektrospray-Ionisation (ESI)

Kernresonanzspektren (NMR)

^1H -NMR (199.87 MHz; 400.13 MHz) und ^{13}C -NMR (50.26 MHz; 100.61 MHz):

Bruker DPX-200, Bruker Avance DRX-400 (NMR-Laboratorien der Chemischen Institute der TU Braunschweig; einschließlich der NOE-, DEPT-, H,H-COSY, H,C-HSQC, H,C-HMBC-Spektren)

Die chemischen Verschiebungen sind nach der δ_{TMS} -Skala angegeben.

Für die Multiplizität der Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet:

s = Singulett, $s_{\text{br.}}$ = verbreitertes Singulett, d = Dublett, dd = Dublett vom Dublett, dt = Dublett vom Triplett, m = Multiplett, m_c = Zentrum eines symmetrischen Multipletts, q = Quartett, t = Triplett

Analytische Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC):

LiChrograph[®] L-6200A Gradientenpumpe, LiChrograph[®] L-4250 UV/VIS-Detektor, D-6000A Interface, AS 4000 Autosampler

Trennsäule: LiChrospher[®] 100 RP-18 (5 μm)

Vorsäule: LiChroCART[®] 4-4, Select B

Flussrate: 1.000 ml/min; isokratisch

Auftragevolumen: 20 μl

Detektion: 250 nm

Eluenten: Methode (1) = H_2O / MeCN (30:70); $t_s = 1.00$

Methode (2) = $\text{NEt}_3 \bullet \text{HCOOH}$ / MeOH (50:50); $t_s = 1.14$

Nettoretentionszeit (t_s) des Systems: in min

Totzeit (t_m) des Systems: ermittelt mit Thioharnstoff

Flash-Chromatographie (FC):

Kieselgel 60 (Fa. Merck), Eluenten siehe jeweilige Substanzbeschreibung

Dünnschicht-Chromatographie (DC):

DC-Platten:

Polygram[®] SIL G/UV₂₅₄-Fertigfolien für die DC, 40 x 80 mm (Fa. Macherey und Nagel)

Software:

ACD/Labs Version 7.07 (Advanced Chemistry Development Inc.), EndNote 8.0.1 (Wintertree Software Inc.), Gaussian 98 Version 5.4 (Gaussian Inc.), HyperChem Release 7.03 (Hypercube Inc.), ISIS Draw Version 2.4 (MDL Information Systems Inc.), MDL CrossFire Commander V6 (MDL Information Systems GmbH), MS Word (Fa. Microsoft), SciFinder Scholar Edition 2004 (Am. Chem. Soc.), Windows XP (Fa. Microsoft)

Danksagungen

Den Mitarbeitern der Analytischen Abteilung des Institutes für Pharmazeutische Chemie der TU Braunschweig danke ich für die Durchführung der Elementaranalysen und HPLC-Untersuchungen, die Aufnahme der FT-IR- und UV-Spektren, sowie die Probenvorbereitung der NMR-Experimente.

Frau *P. Holba-Schulz*, NMR-Laboratorium der Chemischen Institute der TU Braunschweig, danke ich für die Aufnahme und Bearbeitung der NMR-Experimente.

Frau *D. Döring*, Herrn *Dr. U. Papke* und Herrn *Dr. H. M. Schiebel* danke ich für die Anfertigung der Massenspektren und die ständige Bereitschaft, Probleme zu diskutieren.

Ich danke den Herrn *Basu, Hartmann, Hinz, Kroker, Reinhold, Roese* und *Söchtig* für deren technische Unterstützung.

Frau *Dr. P. Froberg* und Herrn *Dr. G. Drutkowski*, Institut für Pharmazeutische Chemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, danke ich für die Prüfung auf Lipxygenase-Hemmung.

Herrn *Dr. J. Wiesner* und Herrn *Dr. H. Jomaa*, Biochemisches Institut der Justus-Liebig-Universität Gießen, danke ich für die Testungen der Substanzen auf Wirksamkeit gegen verschiedene *Plasmodium falciparum*-Stämme.

Herrn *Dr. U. Schön*, Solvay Pharmaceutical, Hannover, und Herrn *Dr. U. Stilz*, Aventis, Frankfurt-Hoechst, danke ich für die kostenlose Bereitstellung von 2-Nitrophenylboronsäure.

Den wissenschaftlichen Hilfskräften Frau *Claudia Arndt* und Frau *Ragna Habicht* danke ich für ihre motivierte und tatkräftige Mitarbeit, wodurch sie zu einer sehr angenehmen Atmosphäre im Labor beigetragen haben.

Bei Herrn *Dr. L. Preu* möchte ich mich für das hervorragende Arbeitsklima und die freundschaftlich kollegiale Zusammenarbeit im Praktikum „Pharmazeutische Chemie III“ bedanken. Außerdem gilt ihm mein besonderer Dank für sein großes Engagement bei NMR-Simulationen und Ladungsberechnungen, sowie für seine stete Hilfsbereitschaft hinsichtlich sonstiger Probleme und Fragestellungen.

6.2. Darstellung der Halogen-Thiophencarbonsäuremethylester

3-Iodthiophen-2-carbonsäuremethylester

Die Darstellung erfolgt in einer geringfügig modifizierten Form nach *Corral* et al [31].

Darstellung: 9.43 g (60 mmol) 3-Aminothiophen-2-carbonsäuremethylester werden sukzessiv in 25 ml HCl (6 mol/l) gelöst und nach 0.5 h bei RT auf 0 °C abgekühlt. Nach Zusatz von 4.14 g (60 mmol) NaNO₂ in 10 ml H₂O wird eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt, bevor 9.96 g (60 mmol) KI in 25 ml konz. HCl zu der stark rührenden Diazoniumlösung gegeben werden. Der Ansatz wird bis zum Nachlassen der N₂-Entwicklung auf 60 °C erwärmt und nach dem Abkühlen mit 500 ml Et₂O extrahiert. Die org. Phase wird nachfolgend mit 300 ml Na₂S₂O₃-Lösung und 100 ml H₂O gewaschen, das Lösemittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand einer FC (Eluent: CH₂Cl₂) unterworfen.

Ausbeute: 8.58 g (63.3%).

2-Iodthiophen-3-carbonsäuremethylester

Für die Darstellung der freien Säure wird eine modifizierte Variante nach *Takahashi* et al. genutzt [42].

Darstellung: 17.0 ml (40 mmol) n-Butyllithium-Lösung (2.5 M in Hexan) werden in 50 ml THF auf -78 °C abgekühlt und 2.56 g (20 mmol) 3-Thiophencarbonsäure, in 20 ml THF gelöst, über einen Zeitraum von 15 min zugetropft. Nach 30 min bei -78 °C wird zu diesem Ansatz eine Lösung aus 5.23 g (40 mmol) Iod in 20 ml THF getropft und langsam auf RT erwärmt. Nach dem Zusatz von 100 ml H₂O wird mit HCl 15% angesäuert, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit 250 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit 150 ml Na₂SO₃-Lösung 10% (mit HCl angesäuert) gewaschen und das Lösemittel i. Vak. abgezogen.

Ausbeute: 4.98 g (95.6%).

1.27 g (5 mmol) 2-Iodthiophen-3-carbonsäure werden in 30 ml MeOH gelöst und nach Zusatz von 0.5 ml konz. H₂SO₄ 8 h rückfließend erhitzt. Der Ansatz wird mit 100 ml H₂O versetzt und mit 200 ml Et₂O extrahiert.

Ausbeute: 1.20 g (89.2%).

4-Bromthiophen-3-carbonsäuremethylester

Die Darstellung der freien Säure erfolgt nach *Consiglio* et al. [49].

Darstellung: 4.84 g (20 mmol) 3,4-Dibromthiophen werden in 30 ml Et₂O gelöst, auf -70 °C gekühlt und 8.8 ml (22 mmol) n-Butyllithium-Lösung (2.5 M in Hexan) zugesetzt. Nach 15 min bei -70 °C wird die Lösung auf festes, mit Et₂O überschichtetes CO₂ gegeben. Der Ansatz wird langsam auf 0 °C erwärmt, mit 100 ml HCl (7.4%) versetzt und die wässrige Phase mit 400 ml Et₂O ausgeschüttelt. Die org. Phase wird unter DC-Kontrolle mit NaOH (8.0%) extrahiert und der sich beim Ansäuern der wässrigen Phase bildende Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: 2.95 g (71.6%).

Zu 2.06 g (10 mmol) 4-Brom-3-thiophencarbonsäure werden 10.56 g (91 mmol) SOCl₂ getropft und 15 min rückfließend erhitzt. Das überschüssige SOCl₂ wird i. Vak. entfernt, nach Zusatz von 35 ml MeOH 1 h zum Rückfluss erhitzt und danach der Ansatz i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 2.17 g (98.2%).

6.3. Allgemeine Arbeitsvorschriften

Darstellung der Hydroxamsäuren (AAV 1)

0.26 g (1 mmol) der Phenylthiophene **1**, **14** und **35** werden in 16.6 ml EtOH gelöst. Nach Zusatz von 3.4 ml Acetat-Pufferlösung pH 4.6 R (Ph. Eur. 1997) und zwei Zn-Granalien (Zink, aktiviertes R; Ph. Eur. 1997) wird der Ansatz 2 h rückfließend erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, zweimal mit Et₂O gewaschen und unter Zusatz von wenigen Tropfen EtOH in HCl (0.1 mol/l) suspendiert. Der nach 1 h starken Rührens verbleibende Niederschlag wird abgesaugt.

Darstellung der Lactame (AAV 2)

0.26 g (1 mmol) der Phenylthiophene **1**, **14** und **35** werden in einer Mischung aus 25 ml THF, 2.5 ml AcOH und 2.5 ml H₂O gelöst, mit 0.75 g (13.5 mmol) Fe-Späne versetzt und 7 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen der Fe-Späne wird das Lösemittel i. Vak. abgezogen und der verbleibende Rückstand in 75 ml H₂O gelöst. Die wässrige Lösung wird mit HCl (1 mol/l) versetzt (pH ~ 1) und der ausfallende Feststoff abgesaugt.

Darstellung der 4-Chlorthieno[c]chinoline (AAV 3)

Methode A: 0.20 g (1 mmol) Lactam **3** oder **16** und 0.29 g (1.4 mmol) PCl₅ werden in 12.5 ml POCl₃ gelöst und 3 h rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz in 120 ml Eiswasser eingerührt und mit festem NaHCO₃ neutralisiert. Der gebildete Schaum wird in Petroläther gelöst, mit ges. NaCl-Lösung d nachfolgend mit H₂O gewaschen und das Lösemittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird einer FC (Eluent: EtOAc / Petroläther 1:9) unterworfen.

Methode B: 0.20 g (1 mmol) Lactam **37** werden in 1.3 ml (9.3 mmol) Dichlorphenylphosphinoxid gelöst und 3 h unter N₂-Atmosphäre auf 160 °C erhitzt. Der Ansatz wird in 70 ml Eiswasser eingerührt und mit konz. Ammoniak alkalisiert. Die wässrige Phase wird mit Et₂O extrahiert, das Lösemittel i. Vak abgezogen und der Rückstand einer FC (Eluent: EtOAc / Petroläther 1:6) unterworfen.

Phenolschmelze nach Andersag (AAV 4)

Methode A: 0.22 g (1 mmol) 4-Chlorthieno[c]chinolin **4**, **17** und **39**, 0.09 g (Monosubstitution) (1 mmol) Phenol, 0.02 g (0.1 mmol) NaI und 2.1 mmol der basischen Seitenkette werden gemischt und 1 h auf 160 °C erhitzt. Der Ansatz wird in 50 ml H₂SO₄ 15% aufgenommen und mit 75 ml CHCl₃ ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird mit NaOH 10% alkalisiert und mit CHCl₃ extrahiert. Nach Trocknung über Na₂SO₄ wird die organische Phase eingeeengt und einer FC (Eluent: s. jeweilige Substanzbeschreibung) unterworfen.

Methode B: 0.22 g (1 mmol) 4-Chlorthieno[c]chinolin **4**, **17** und **39**, 0.09 g (basische Seitenkette als Linker) (1 mmol) Phenol, 0.02 g (0.1 mmol) NaI und 1.1 mmol der basischen Seitenkette werden gemischt und 1 h auf 160 °C erhitzt. Der Ansatz wird in 150 ml H₂SO₄ 15% aufgenommen und mit 250 ml CHCl₃ ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird mit NaOH 10% alkalisiert und mit CHCl₃ extrahiert. Nach Trocknung über Na₂SO₄ wird die organische Phase eingeeengt und einer FC (Eluent: s. jeweilige Substanzbeschreibung) unterworfen.

Umsetzung mit *p*-Phenol-Mannich-Basen (AAV 5)

0.22 g (1 mmol) 4-Chlorthieno[c]chinolin **4**, **17** und **39** werden in 20 ml Ethylenglycolmonoethylether gelöst, mit 1 mmol des Hydrochlorids der entsprechenden Phenol-Mannich-Base versetzt und 9 h auf 120 °C erhitzt. Danach wird das Lösemittel i. Vak. abgezogen. Weitere Aufarbeitung siehe jeweilige Substanzbeschreibung.

Umsetzung mit *m*-Aminophenol (AAV 6)

0.22 g (1 mmol) 4-Chlorthieno[c]chinolin **4**, **17** und **39** und 0.22 g (2 mmol) 3-Aminophenol werden in 5 ml EtOH abs. gelöst und 4 h rückfließend erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und die Mutterlauge i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird einer FC (Eluent: EtOAc / Petroläther 1:1) unterworfen und nach Einengen des Fließmittelgemisches in die entsprechenden Fraktionen trockenes HCl eingeleitet.

Mannich-Reaktion mit Formaldehyd und prim. oder sek. Aminen (AAV 7)

0.33 g (1 mmol) des Hydrochlorids der jeweiligen *m*-Aminophenol-Verbindung, 1.4 mmol der Amin-Komponente und 6.60 ml (2.25 mmol) einer Formaldehydlösung 37% werden 3 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösemittel wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand einer FC (Eluent: MeOH / CH₂Cl₂ 1:4) unterworfen. Die entsprechenden Fraktionen werden zur Trockene eingengt, der Rückstand in EtOH abs. aufgenommen und HCl-Gas durchgeleitet. Der durch Zugabe von Et₂O hervorgerufene Niederschlag wird abgesaugt.

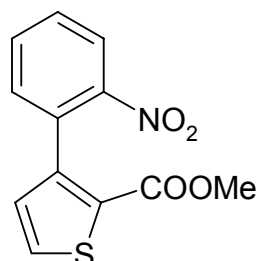
Darstellung der Hydrochloride (AAV 8)

Methode A: 1 mmol der Base wird in 50 ml Et₂O gelöst und trockenes HCl (etherlöslich) durchgeleitet. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt.

Methode B: 1 mmol der Base wird in der angegebenen Menge des beschriebenen Lösemittels gelöst und trockenes HCl durchgeleitet. Die Fällung wird durch Zugabe des jeweils angegebenen Lösemittels intensiviert und der Niederschlag abgesaugt.

6.4. Beschreibung der Substanzen

Methyl-3-(2-nitrophenyl)-2-thiophencarboxylat (1)



Darstellung: 1.35 g (5 mmol) 3-Iodthiophen-2-carbonsäuremethylester, 1.25 g (7.5 mmol) 2-Nitrophenylboronsäure, 2.35 g (7,5 mmol) Ba(OH)₂ und 0.40 g (0.5 mmol) [1,1'-Bis-(diphenylphosphin)ferrocen]palladium(II)-chlorid (Komplex mit CH₂Cl₂ 1:1) werden in einer Mischung aus 30 ml DMF / 10 ml H₂O gelöst und unter N₂-Atmosphäre 8.5 h bei 80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit 300 ml Et₂O versetzt und der ausfallende Feststoff abgesaugt. Die organische Phase wird mit 150 ml einer gesättigten NaCl-Lösung und 150 ml H₂O gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄ wird das Lösemittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand einer FC (Eluent: EtOAc / Petroläther 1:6) unterworfen.

Ausbeute: 0.94 g (71.5 %)

Fast farblose Kristalle, Schmp.: 107 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1708 (C=O), 1611 (C=C), 1517, 1350 (NO₂)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 204 nm (4.26), 217 (4.15), 257 (4.20)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.70 (s, 3H, CH₃), 7.05 (d, J = 5.1 Hz, 1H, 4-H), 7.36 (dd, J = 1.4 Hz, J = 7.6 Hz, 1H, 6'-H), 7.54 (dt, J = 1.4 Hz, J = 7.6 Hz, 1H, 4'-H), 7.59 (d, J = 5.1 Hz, 1H, 5-H), 7.64 (dt, J = 1.4 Hz, J = 7.6 Hz, 1H, 5'-H), 8.10 (dd, J = 1.4 Hz, J = 7.6 Hz, 1H, 3'-H)

^{13}C -NMR (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 52.36 (CH_3), 124.58 (C-3'), 128.14 (C-2), 129.15 (C-4'), 130.52 (C-4), 131.26 (C-5), 131.82 (C-1'), 131.93 (C-6'), 132.85 (C-5'), 143.81 (C-3), 149.10 (C-2'), 162.26 (C=O)

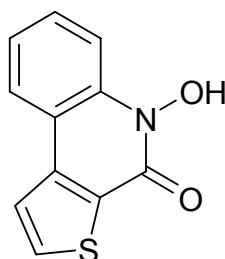
Zuordnung der Signale über HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): m/z (%) = 263 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (1), 217 (100)

HPLC: t_s = 1.07 min (1)

| | | | | | |
|--|------|---------|--------|--------|---------|
| $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_4\text{S}$ | Ber. | C 54.77 | H 3.42 | N 5.32 | S 12.18 |
| (263.3) | Gef. | C 54.70 | H 3.69 | N 5.63 | S 12.14 |

4,5-Dihydro-5-hydroxythieno[2,3-c]chinolin-4-on (2)



Darstellung: aus 0.58 g **1** nach **AAV 1**

Ausbeute: 0.20 g (41.9 %)

Fast farblose Kristalle, Schmp.: 236 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3500-2500 (NOH, assoziiert), 1619 (C=O), 1604 (C=C)

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 232 nm (4.62), 240 (4.56), 274 (3.92), 327 (3.89)

^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 7.39 (t, J = 7.3 Hz, 1H, 7-H), 7.65 (t, J = 7.3 Hz, 1H, 8-H), 7.82 (d, J = 7.3 Hz, 1H, 9-H), 8.12 (d, J = 4.9 Hz, 1H, 1-H), 8.21 (d, J = 4.9 Hz, 1H, 2-H), 8.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H, 6-H), 11.47 (s, 1H, OH)

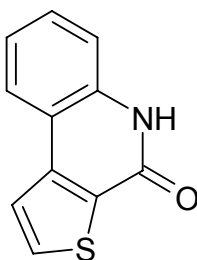
^{13}C -NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 113.40 (C-6), 116.13 (C-9a), 122.58 (C-8), 123.31 (C-9), 124.00 (C-3a), 124.38 (C-1), 129.39 (C-7), 134.05 (C-2), 137.31 (C-5a), 140.49 (C-9b), 153.83 (C-4)

MS (EI): m/z (%) = 217 [M]⁺• (26), 201 (100)

HPLC: t_s = 1.44 min (2)

| | | | | | |
|--|------|---------|--------|--------|---------|
| C ₁₁ H ₇ NO ₂ S | Ber. | C 60.84 | H 3.22 | N 6.45 | S 14.76 |
| (217.2) | Gef. | C 60.83 | H 3.28 | N 6.45 | S 14.61 |

4,5-Dihydrothieno[2,3-c]chinolin-4-on (3)



Darstellung:

- a) aus 1.60 g (6 mmol) **1** nach **AAV 2**
- b) 0.22 g (0.8 mmol) 3-Iodthiophen-2-carbonsäuremethylester, 0.29 g (1.2 mmol) 2-Aminophenylboronsäurepinakolester, 0.41 g (1.2 mmol) Ba(OH)₂ und 0.07 g (0.08 mmol) [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II)-chlorid (Komplex mit CH₂Cl₂ 1:1) werden in einer Mischung aus 60 ml DMF / 20 ml H₂O gelöst und unter N₂-Atmosphäre 5 h bei 80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit 100 ml Et₂O versetzt und der ausfallende Feststoff abgesaugt. Das Lösemittel wird i. Vak. abgezogen und der verbleibende Rückstand in 100 ml H₂O aufgenommen. Die wässrige Lösung wird mit HCl (1 mol/l) angesäuert (pH ~ 1) und der ausfallende Feststoff abgesaugt.

Ausbeute: a) 1.12 g (92.8 %), b) 0.02 g (12.4 %)

Fast farblose Kristalle, Schmp.: 280 °C (EtOH)

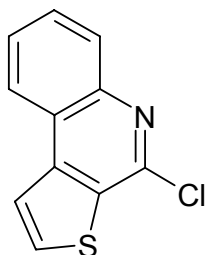
¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.30 (t, J = 6.9 Hz, 1H, 7-H), 7.50 (t, J = 6.9 Hz, 1H, 8-H), 7.52 (d, J = 6.9 Hz, 1H, 9-H), 8.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H, 2-H), 8.19 (d, J = 6.9 Hz, 1H, 6-H), 8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H, 1-H), 11.94 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 116.05 (C-6), 116.85 (C-9a), 122.13 (C-8), 123.41 (C-1), 124.14 (C-9), 128.94 (C-7), 129.95 (C-5a), 134.19 (C-2), 137.34 (C-3a), 143.01 (C-9b), 157.65 (C-4)

HPLC: t_s = 0.48 min (1)

| | | | | | |
|------------------------------------|------|---------|--------|--------|---------|
| C ₁₁ H ₇ NOS | Ber. | C 65.67 | H 3.48 | N 6.96 | S 15.94 |
| (201.2) | Gef. | C 65.17 | H 3.54 | N 6.94 | S 15.68 |

4-Chlorthieno[2,3-c]chinolin (4)



Darstellung: aus 0.50 g (2.5 mmol) **3** nach **AAV 3 (Methode A)**

Ausbeute: 0.50 g (91.3 %)

Farblose Nadeln, Schmp.: 122 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1562 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 224 nm (4.53), 229 (4.56), 251 (4.12), 261 (3.93), 268 (3.93), 299 (3.87), 320 (3.84), 333 (3.91)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.66 (dt, J = 1.3 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, 7-H), 7.73 (dt, J = 1.3 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, 8-H), 7.90 (d, J = 5.4 Hz, 1H, 1-H), 7.99 (d, J = 5.4 Hz, 1H, 2-H), 8.15 (dd, J = 1.3 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, 9-H), 8.24 (dd, J = 1.3 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, 6-H)

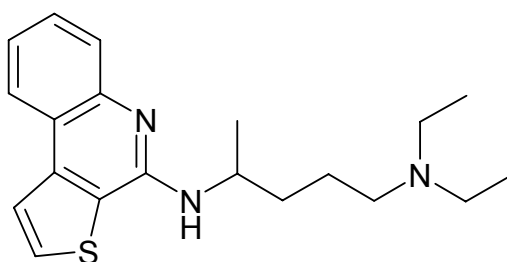
^{13}C -NMR (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 122.41 (C-2), 123.39 (C-8), 123.69 (C-3a), 127.14 (C-1), 128.83 (C-9), 129.08 (C-6), 132.51 (C-9a), 132.86 (C-7), 143.87 (C-9b), 144.34 (C-5a), 144.75 (C-4)

MS (EI): m/z (%) = 219 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (100)

HPLC: t_s = 2.95 min (1)

| | | | | | |
|--------------------------------------|------|---------|--------|--------|---------|
| $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{ClNS}$ | Ber. | C 60.15 | H 2.73 | N 6.37 | S 14.60 |
| (219.7) | Gef. | C 60.16 | H 2.87 | N 6.29 | S 14.77 |

(*R,S*)- N^4 -(Thieno[2,3-*c*]chinolin-4-yl)- N^1,N^1 -diethyl-1,4-pentandiamin (5)



Darstellung: aus 0.37 g (1.7 mmol) **4** und 0.57 g (3.6 mmol) (*R,S*) N^1,N^1 -Diethyl-1,4-pentandiamin nach **AAV 4 (Methode A)**; FC: EtOAc / Petroläther / HNEt_2 5:15:1

Ausbeute: 0.22 g (38.4 %)

Gelbes Öl

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3423 (NH), 1568 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 204 nm (4.32), 237 (4.70), 248 (4.42), 336 (3.88), 349 (3.84)

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 6H, CH_2CH_3), 1.36 (d, J = 5.7 Hz, 3H, CH_3), 1.67-1.77 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.67 (t, q, J = 7.2 Hz, 6H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$), 4.66 (s, 1H, NH), 4.66 (m_c , 1H, CH), 7.31 (dt, J = 1.5 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, 7'-H), 7.53 (dt, J = 1.5 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, 8'-H), 7.65 (d, J = 5.3 Hz, 1H, 1'-H), 7.82 (dd, J = 1.5 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, 9'-H), 7.87 (d, J = 5.3 Hz, 1H, 2'-H), 8.05 (dd, J = 1.5 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, 6'-H)

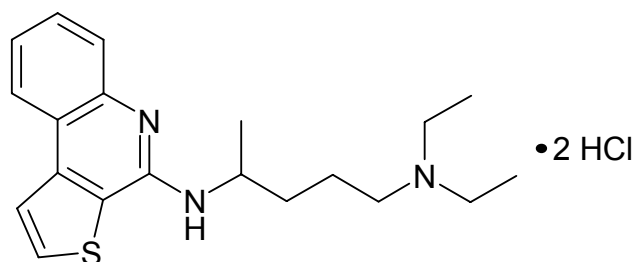
^{13}C -NMR (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 11.62 (CH_2CH_3), 21.32 (CHCH_3), 23.78 (C-2), 35.35 (C-3), 46.50 (C-4), 46.92 (CH_2CH_3), 52.97 (C-1), 121.00 (C-3a'), 122.17 (C-8'), 122.84 (C-2'), 123.02 (C-6'), 126.99 (C-9'), 127.94 (C-1'), 128.03 (C-7'), 130.50 (C-9a'), 143.00 (C-9b'), 146.00 (C-5a'), 150.72 (C-4')

MS (EI): m/z (%) = 341 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (<1), 86 (100)

HPLC: t_s = 4.99 min (1)

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{S}$ (341.5)

(*R,S*)- N^4 -(Thieno[2,3-*c*]quinolin-4-yl)- N^1,N^1 -diethyl-1,4-pentandiamin-dihydrochlorid (6)



Darstellung: aus 0.14 g (0.4 mmol) **5** nach **AAV 8 (Methode A)**

Ausbeute: 0.10 g (64.6 %)

Fast farblose Kristalle, Schmp.: 238 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3414 (NH), 1638, 1609 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 206 nm (4.37), 231 (4.72), 238 (4.73), 266 (4.12), 285 (3.90), 331 (4.10), 344 (4.07)

^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 6H, CH_2CH_3), 1.37 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CHCH_3), 1.71 – 1.89 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.04 – 3.12 (m, 6H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$), 4.81 (s, 1H, CH), 7.57 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 7'-H), 7.74 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 8'-H), 8.31 (d, J = 5.3 Hz, 1H, 1'-H), 8.40 (d, J = 7.5 Hz, 2H, 6'-H, 9'-H), 8.51 (d, J = 5.3 Hz, 1H, 2'-H), 9.51 (s, 1H, $\text{N}^4\text{-H}$), 10.23 (s, 1H, $\text{N}^1\text{-H}$), 13.45 (s, 1H, $\text{N}^5\text{-H}$)

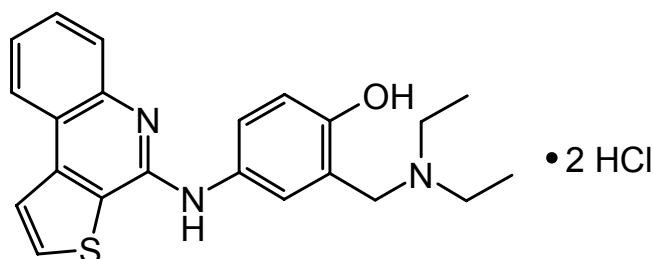
^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$) +DEPT: (ppm) = 8.29 (CH_2CH_3), 8.34 (C-5), 19.64 (C-2), 20.02 (CH_2CH_3), 32.10 (C-3), 45.91 (CH_2CH_3), 48.94 (C-4), 50.19 (C-1), 118.16 (C-9a'), 118.87 (C-6'), 121.61 (C-5a'), 123.41 (C-9'), 124.27 (C-7'), 125.02 (C-8'), 129.90 (C-1'), 134.85 (C-9b'), 137.94 (C-2'), 144.53 (C-3a'), 147.97 (C-4')

MS (EI): m/z (%) = 341 $[\text{M}]^+\bullet$ (18), 86 (100)

HPLC: t_s = 4.26 min (2)

| | | | | | |
|---|------|---------|--------|--------|--------|
| $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{S}$ | Ber. | C 54.42 | H 7.02 | N 9.52 | S 7.26 |
| (414.4) | Gef. | C 54.43 | H 7.22 | N 9.36 | S 6.97 |

4-(Thieno[2,3-c]chinolin-4-yl)-amino-2-diethylaminomethylphenol-dihydrochlorid • 1.5 H_2O (7a)



Darstellung: aus 0.33 g (1.5 mmol) **4** und 0.41 g (1.5 mmol) 4-Amino-2-diethylaminomethylphenol-dihydrochlorid nach **AAV 5**

Aufarbeitung: Der verbleibende Rückstand wird mit einer Mischung aus n-Hexan / EtOAc / EtOH abs. (1:1:1) umkristallisiert. Die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und mit n-Hexan gewaschen.

Ausbeute: 0.17 g (25.2 %)

Gelbe Kristalle, Schmp.: 128 °C (EtOH/Et₂O)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3424 (OH, NH), 1637, 1553 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 202 nm (4.70), 233 (4.75), 265 (4.47), 292 (4.27), 345 (4.19)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 1.29 (t, J = 7.3 Hz, 6H, CH_2CH_3), 3.11-3.22 (m_c, 4H, CH_2CH_3), 4.27 (s, 2H, ArCH_2), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 6-H), 7.54 (dd, J = 2.3 Hz, J = 8.6 Hz, 1H, 5-H), 7.61 (t, J = 7.4 Hz, 1H, 7'-H), 7.74 (t, J = 7.4 Hz, 1H, 8'-H), 7.84 (d, J = 2.3 Hz, 1H, 3-H), 7.99 (d, J = 7.4 Hz, 1H, 9'-H), 8.35 (d, J = 5.3 Hz, 1H, 1'-H), 8.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H, 6'-H), 8.52 (d, J = 5.3 Hz, 1H, 2'-H), 10.04 (s, 1H, NH), 11.02 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{tert. Amin}}$), 11.22 (s, 1H, OH), 13.60 (s, 1H, $\text{N}^5\text{-H}$)

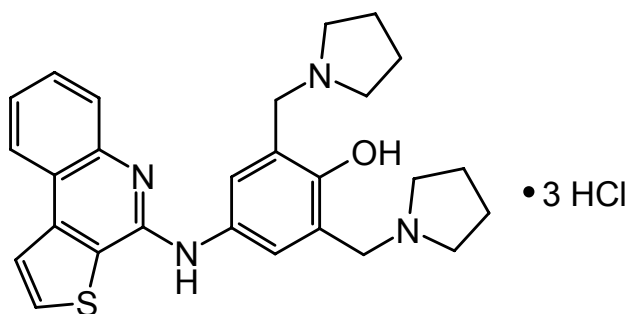
$^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$) + DEPT: δ (ppm) = 8.45 (CH_3), 46.04 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 48.87 (ArCH_2), 116.88 (C-9'), 117.57 (C-9a'), 118.50 (C-6'), 120.40 (C-5a'), 122.99 (C-6), 124.53 (C-3), 125.34 (C-7'), 125.79 (C-9b'), 130.27 (C-8'), 130.52 (C-5), 132.04 (C-1'), 134.03 (C-4), 138.64 (C-2), 139.71 (C-2'), 146.11 (C-1), 149.10 (C-3a'), 157.28 (C-4')

MS (EI): m/z (%) = 377 $[\text{M}]^{+*}$ (21), 201 (100)

HPLC: t_s = 5.25 min (2)

| | | | | | |
|--|------|---------|--------|--------|--------|
| $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS} \cdot 1.5 \text{ H}_2\text{O}$ | Ber. | C 55.34 | H 5.86 | N 8.80 | S 6.72 |
| (477.4) | Gef. | C 55.28 | H 5.80 | N 8.63 | S 6.41 |

4-(Thieno[2,3-c]chinolin-4-yl)-amino-2,6-bis-(pyrrolidinomethyl)phenol-trihydrochlorid $\cdot 2.5 \text{ H}_2\text{O}$ (7b)



Darstellung: aus 0.33 g (1.5 mmol) **4** und 0.58 g (1.5 mmol) 4-Amino-2,6-bis(pyrrolidinomethyl)phenol-trihydrochlorid nach **AAV 5**

Aufarbeitung: Der verbleibende Rückstand wird mit einer Mischung aus n-Hexan / EtOAc / EtOH abs. (1:1:1) umkristallisiert. Die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und mit n-Hexan gewaschen.

Ausbeute: 0.46 g (54.2 %)

Gelbe Kristalle, Schmp.: 208 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3342 (NH), 3182 (OH), 1632, 1610, 1561 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 202 nm (4.67), 233 (4.57), 268 (4.35), 292 (4.15), 343 (4.07)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.91 (s_{br.}, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 2.04 (s_{br.}, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 3.21 (s_{br.}, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 3.51 (s_{br.}, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 4.54 (s, 4H, ArCH₂), 7.61 (t, J = 7.4 Hz, 1H, 7'-H), 7.76 (t, J = 7.4 Hz, 1H, 8'-H), 7.89 (s, 2H, 3-H, 5-H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 9'-H), 8.35 (d, J = 5.3 Hz, 1H, 1'-H), 8.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H, 6'-H), 8.54 (d, J = 5.3 Hz, 1H, 2'-H), 10.51 (s, 1H, NH), 10.93 (s, 2H, NH_{Pyrrolidin}), 11.40 (s, 1H, OH), 13.92 (s, 1H, N⁵-H)

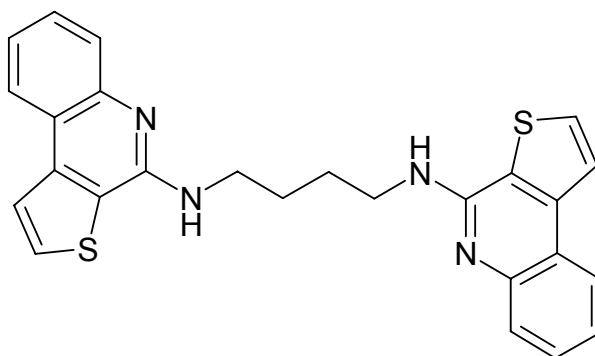
¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 22.41 (N(CH₂CH₂)₂), 51.05 (ArCH₂), 52.46 (N(CH₂CH₂)₂), 118.97 (C-6'), 119.84 (C-9a'), 121.04 (C-2, C-6), 121.56 (C-3, C-5), 123.15 (C-8'), 124.36 (C-7'), 125.22 (C-9'), 127.83 (C-5a'), 130.20 (C-1'), 131.93 (C-4), 132.12 (C-2'), 138.88 (C-9b'), 145.82 (C-1), 148.62 (C-3a'), 154.70 (C-4')

MS (EI): m/z (%) = 458 [M]⁺ (7), 43 (100)

HPLC: t_s = 1.86 min (2)

| | | | | | |
|--|------|---------|--------|--------|--------|
| C ₂₇ H ₃₃ Cl ₃ N ₄ OS • 2.5 H ₂ O | Ber. | C 52.89 | H 6.20 | N 9.14 | S 5.23 |
| (613.0) | Gef. | C 53.05 | H 6.13 | N 9.25 | S 5.07 |

***N*¹,*N*⁴-Bis(thieno[2,3-*c*]chinolin-4-yl)butan-1,4-diamin (8)**



Darstellung: aus 0.44 g (2 mmol) **4** und 0.19 g (2.1 mmol) 1,4-Butandiamin nach **AAV 4 (Methode B)**; FC: Eluent: EtOAc / Petroläther / HNEt₂ 16:8:1

Ausbeute: 0.31 g (34.1 %)

Gelbe Kristalle, Schmp.: 200 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3411 (NH), 1563, 1525 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 237nm (4.99), 249 (4.70), 336 (4.22), 348 (4.18)

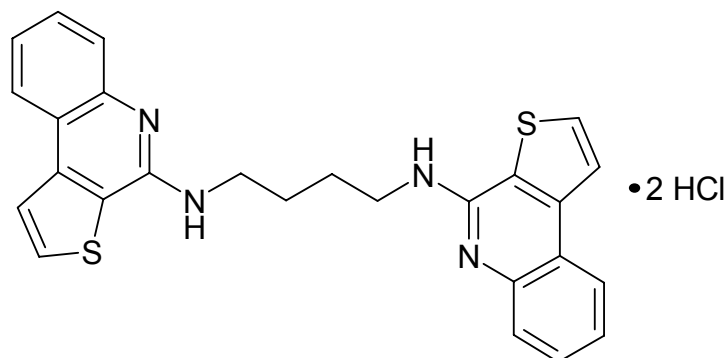
¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.84 (s, 4H, 2-H, 3-H), 3.68 (d, J = 5.4 Hz, 4H, 1-H, 4-H), 7.21 (t, J = 5.4 Hz, 2H, N¹-H, N⁴-H), 7.26 (dt, J = 1.2 Hz, J = 7.5 Hz, 2H, 7'-H, 7''-H), 7.47 (dt, J = 1.2 Hz, J = 7.5 Hz, 2H, 8'-H, 8''-H), 7.67 (dd, J = 1.2 Hz, J = 7.5 Hz, 2H, 9'-H, 9''-H), 8.04 (d, J = 5.3 Hz, 2H, 2'-H, 2''-H), 8.11 (d, J = 5.3 Hz, 2H, 1'-H, 1''-H), 8.21 (dd, J = 1.2 Hz, J = 7.5 Hz, 2H, 6'-H, 6''-H)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 26.72 (C-2, C-3), 40.43 (C-1, C-4), 120.18 (C-5a', C-5a''), 121.42 (C-8', C-8''), 122.70 (C-7', C-7''), 122.91 (C-3a', C-3a''), 123.38 (C-2', C-2''), 126.06 (C-6', C-6''), 127.76 (C-9', C-9''), 130.27 (C-1', C-1''), 142.31 (C-9a', C-9a''), 145.33 (C-9b', C-9b''), 151.15 (C-4', C-4'')

MS (EI): m/z (%) = 454 [M]⁺• (6), 254 (100)

HPLC: t_s = 3.68 min (2)

| | | | | |
|---|------|---------|--------|---------|
| C ₂₆ H ₂₂ N ₄ S ₂ | Ber. | C 68.72 | H 4.84 | N 12.33 |
| (454.6) | Gef. | C 68.49 | H 5.06 | N 12.10 |

***N*¹,*N*⁴-Bis(thieno[2,3-*c*]chinolin-4-yl)butan-1,4-diamin-dihydrochlorid (9)**

Darstellung: aus 0.16 g (0.35 mmol) **8** nach **AAV 8 (Methode B)**; LM: 60 ml DMF;
(Fällungsintensivierung mit H₂O)

Ausbeute: 0.13 g (70.5 %)

Fast farblose Kristalle, Schmp.: ab 261 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3392 (NH), 1643, 1613 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 231 nm (4.90), 236 (4.89), 265 (4.28), 331 (4.26), 344 (4.24)

¹H-NMR (CDCl₃ + F₃CCOOH): δ (ppm) = 2.13 (s, 4H, 2-H, 3-H), 3.95 (s, 4H, 1-H, 4-H), 7.58 (t, J = 7.5 Hz, 2H, 7'-H, 7''-H), 7.72 (t, J = 7.5 Hz, 2H, 8'-H, 8''-H), 7.87 (s, 2H, N¹-H, N⁴-H), 7.95 (d, J = 5.2 Hz, 2H, 2'-H, 2''-H), 8.03 (s, 2H, 9'-H, 9''-H), 8.12 (d, J = 7.5 Hz, 2H, 6'-H, 6''-H), 8.14 (d, J = 5.2 Hz, 2H, 1'-H, 1''-H), 11.25 (s, 2H, N⁵'-H, N⁵''-H)

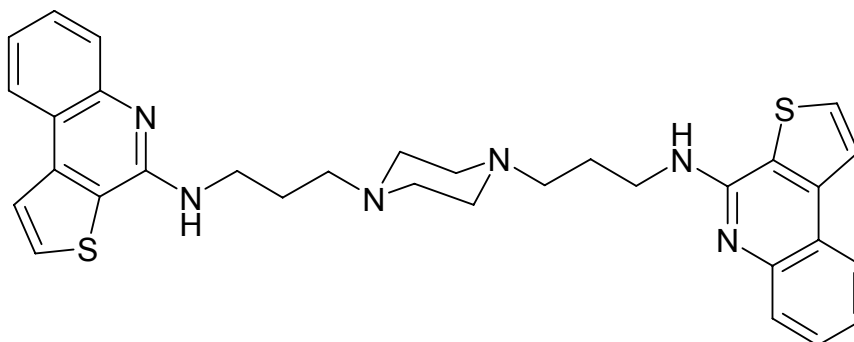
¹³C-NMR (CDCl₃ + F₃CCOOH) + DEPT: δ (ppm) = 25.43 (C-2, C-3), 43.02 (C-1, C-4), 109.00 (C-5a', C-5a''), 111.96 (C-3a', C-3a''), 118.59 (C-8', C-8''), 121.00 (C-9a', C-9a''), 123.13 (C-7', C-7''), 124.17 (C-2', C-2''), 126.54 (C-6', C-6''), 131.31 (C-9', C-9''), 133.74 (C-9b', C-9b''), 137.36 (C-1', C-1''), 149.00 (C-4', C-4'')

MS (EI): m/z (%) = 454 [M]⁺ (6), 254 (100)

HPLC: t_s = 3.53 min (2)

C₂₆H₂₄Cl₂N₄S₂ (527.5)

1,4-Bis{(3-thieno[2,3-c]chinolin-4-yl)aminopropyl}piperazin (10)



Darstellung: aus 0.13 g (0.6 mmol) **4** und 0.14 g (0.7 mmol) *N,N'*-Bis(3-amino-propyl)piperazin nach **AAV 4 (Methode B)**; FC: MeOH / EtOAc / HNEt₂ 14:2:1 (als 1. Fraktion eluiert **10**, als 2. Fraktion **11**)

Ausbeute: 0.14 g (41.2 %)

Gelbe Kristalle, Schmp.: 225 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3434 (NH), 1570, 1519 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 237 nm (4.89), 247 (4.62), 274 (4.14), 295 (3.71), 336 (4.11), 347 (4.07)

¹H-NMR ([D₅]Pyridin): δ (ppm) = 1.27 (s, 4H, 2-H, 2'-H), 2.00 (t, J = 6.5 Hz, 4H, 1-H, 1'-H), 2.52–2.59 (m, 8H, H_{Piperazin}), 4.05 (q, J = 6.5 Hz, 4H, 3-H, 3'-H), 7.39 (dt, J = 1.2 Hz, J = 7.8 Hz, 2H, 7''-H, 7'''-H), 7.66 (dt, J = 1.2 Hz, J = 7.8 Hz, 2H, 8''-H, 8'''-H), 7.82 (t, J = 5.0 Hz, 2H, NH), 7.89 (d, J = 5.3 Hz, 2H, 2''-H, 2'''-H), 8.08 (d, J = 5.3 Hz, 2H, 1''-H, 1'''-H), 8.24 (dd, J = 1.2 Hz, J = 7.8 Hz, 2H, 9''-H, 9'''-H), 8.29 (dd, J = 1.2 Hz, J = 7.8 Hz, 2H, 6''-H, 6'''-H)

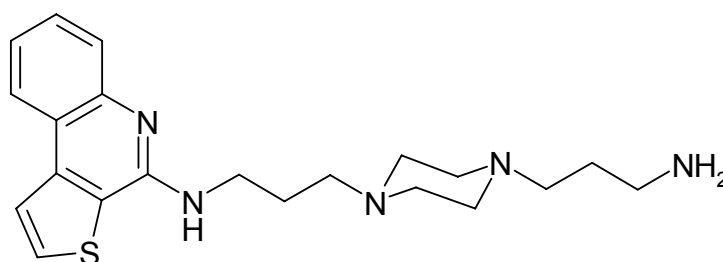
¹³C-NMR ([D₅]Pyridin) + DEPT: δ (ppm) = 26.38 (C-2, C-2'), 41.64 (C-1, C-1'), 53.89 (C-Piperazin), 57.89 (C-3, C-3'), 121.64 (C-5a'', C-5a'''), 122.49 (C-8'', C-8'''), 123.37 (C-7'', C-7'''), 124.24 (C-2'', C-2'''), 124.35 (C-3a'', C-3a'''), 127.56 (C-6'', C-6'''), 128.64 (C-9'', C-9'''), 129.78 (C-1'', C-1'''), 143.42 (C-9a'', C-9a'''), 147.04 (C-9b'', C-9b'''), 152.41 (C-4'', C-4''')

MS (EI): m/z (%) = 566 $[M]^{+\bullet}$ (1), 270 (100)

HPLC: t_s = 3.46 min (2)

$C_{32}H_{34}N_6S_2$ (566.8)

***N*-{3-[4-(3-aminopropyl)-1-piperazinyl]propyl}-*N*-thieno[2,3-*c*]chinolin-4-yl-amin (11)**



Darstellung: aus 0.13 g (0.6 mmol) **4** und 0.14 g (0.7 mmol) *N,N'*-Bis(3-aminopropyl)piperazin nach **AAV 4 (Methode B)**; FC: MeOH / EtOAc / HNEt₂ 14:2:1 (als 1. Fraktion eluiert **10**, als 2. Fraktion **11**)

Ausbeute: 0.08 g (34.8 %)

Gelbes Öl

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3292 (NH₂, NH), 1661, 1611 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 237 nm (4.61), 248 (4.32), 275 (3.83), 285 (3.62), 334 (3.82)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.65-1.72 (m, 2H, 2'-H), 1.88-1.94 (m, 2H, 2-H), 2.35 (s, 2H, NH₂), 2.49 (t, J = 6.8 Hz, 2H, 3'-H), 2.60 (t, J = 6.8 Hz, 8H, H_{Piperazin}), 2.65 (s, 2H, 1'-H), 2.76 (t, J = 6.8 Hz, 2H, 3-H), 3.84 (t, J = 6.8 Hz, 2H, 1-H), 6.69 (s, 1H, NH), 7.30 (dt, J = 1.2 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, 7''-H), 7.52 (dt, J = 1.2 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, 8''-H), 7.66 (d, J = 5.3 Hz, 1H, 2''-H), 7.85 (dd, J = 1.2 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, 9''-H), 7.87 (d, J = 5.3 Hz, 1H, 1''-H), 8.05 (dd, J = 1.2 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, 6''-H)

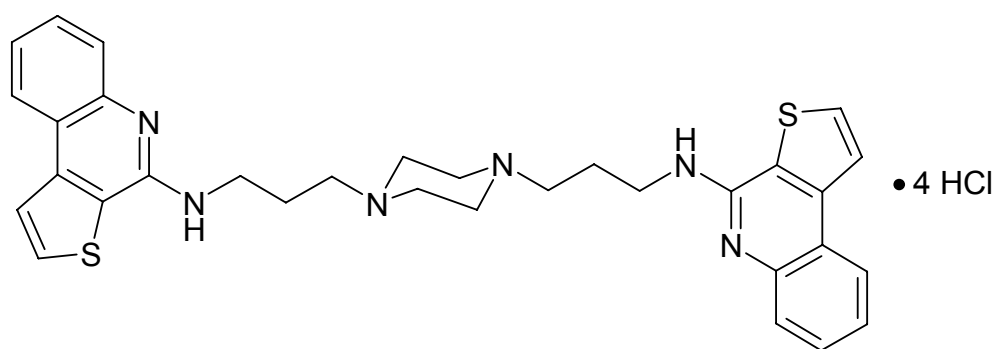
^{13}C -NMR (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 24.58 (C-2'), 29.73 (C-2), 40.86 (C-1'), 42.41 (C-3), 53.15, 53.54 (C-Piperazin), 56.63 (C-3'), 58.64 (C-1), 120.69 (C-5a''), 122.00 (C-8''), 122.62 (C-7''), 122.97 (C-2''), 123.25 (C-3a''), 126.65 (C-6''), 127.91 (C-9''), 127.96 (C-1''), 142.52 (C-9a''), 145.81 (C-9b''), 151.47 (C-4'')

MS (EI): m/z (%) = 383 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (2), 270 (100)

HPLC: t_s = 1.91 min (1)

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{S}$ (383.6)

1,4-Bis{(3-thieno[2,3-c]chinolin-4-yl)aminopropyl}piperazintetrahydrochlorid (12)



Darstellung: aus 0.14 g (0.25 mmol) **10** nach **AAV 8 (Methode B)**; LM: 50 ml Nitrobenzol / Benzol (1:1); (Fällungsintensivierung mit Et_2O)

Ausbeute: 0.13 g (73.0 %)

Gelbe Kristalle, Schmp.: 246 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3421 (NH), 1647, 1616 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 230 nm (4.75), 244 (4.56), 265 (4.16), 285 (3.98), 329 (4.17), 344 (4.14)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 2.26 (s, 4H, 2-H, 2'-H), 3.42 (s, 4H, 1-H, 1'-H), 3.62 (s, 8H, $\text{H}_{\text{Piperazin}}$), 3.98 (s, 4H, 3-H, 3'-H), 7.58 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, 7''-H, 7'''-H), 7.74 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, 8''-H, 8'''-H), 8.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H, 2''-H, 2'''-H), 8.39 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, 9''-H, 9'''-H), 8.43 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, 6''-H, 6'''-H), 8.52 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H, 1''-H, 1'''-H), 10.00 (s, 2H, NH), 12.06 (s, 2H, $\text{NH}_{\text{Piperazin}}$), 13.51 (s, 2H, $\text{N}^{5''}\text{-H}$, $\text{N}^{5'''}\text{-H}$)

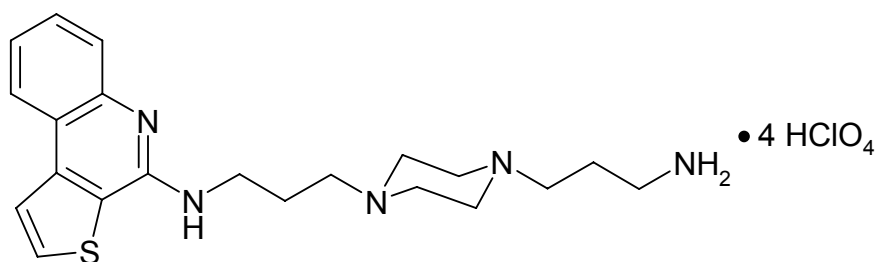
$^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$) + DEPT: δ (ppm) = 22.76 (C-2, C-2'), 40.18 (C-1, C-1', C-Piperazin), 48.16 (C-3, C-3'), 118.26 (C-5a'', C-5a'''), 118.88 (C-8'', C-8'''), 121.75 (C-3a'', C-3a'''), 123.46 (C-7'', C-7'''), 124.35 (C-2'', C-2'''), 124.59 (C-9a'', C-9a'''), 125.14 (C-6'', C-6'''), 130.00 (C-9'', C-9'''), 137.83 (C-1'', C-1'''), 144.43 (C-9b'', C-9b'''), 148.52 (C-4'', C-4''')

MS (EI): m/z (%) = 566 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (<1), 270 (100)

HPLC: $t_s = 3.41$ min (2)

$\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{Cl}_4\text{N}_6\text{S}_2$ (712.6)

***N*-{3-[4-(3-aminopropyl)-1-piperazinyl]propyl}-*N*-thieno[2,3-*c*]chinolin-4-yl-amin-tetraperchlorat (13)**



Darstellung: 0.04 g (0.1 mmol) **11** werden in 15 ml EtOH abs. gelöst und 0.5 ml HClO_4 70% zugetropft. Nach Zusatz von 35 ml Et_2O wird der Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: 0.03 g (50.6 %)

Gelbe Kristalle, Schmp.: 193 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3429 (NH), 1644, 1615 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 237 nm (4.71), 247 (4.45), 285 (3.75), 296 (3.54), 336 (3.89), 348 (3.89)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.85-1.88 (m, 2H, 2'-H), 2.13 (s, 2H, 2-H), 2.84-2.88 (m, 2H, 3'-H), 3.03 (s, 2H, 1'-H), 3.21 (s, 2H, 3-H), 3.57 (s, 8H, H_{Piperazin}), 3.78-3.80 (m, 2H, 1-H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H, 7''-H), 7.68 (s, 2H, NH_{Piperazin}), 7.80 (t, J = 7.6 Hz, 1H, 8''-H), 8.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H, 9''-H), 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H, 2''-H), 8.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H, 6''-H), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H, 1''-H), 9.65 (s, 1H, NH), 12.49 (s, 1H, N^{5''}-H)

Signale für die NH₃-Gruppe nicht detektierbar

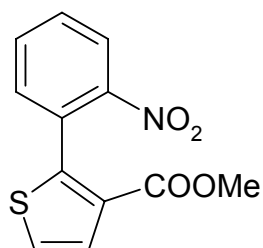
¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 16.00 (C-2'), 22.00 (C-2), 36.00 (C-1'), 39.70 (C-Piperazin), 52.00 (C-3), 53.00 (C-3'), 59.50 (C-1), 118.31 (C-5a''), 118.59 (C-8''), 121.71 (C-3a''), 123.65 (C-7''), 124.64 (C-2''), 125.46 (C-6''), 130.49 (C-9''), 134.76 (C-9a''), 138.06 (C-1''), 144.61 (C-9b''), 148.75 (C-4'')

MS (ESI): m/z (%) = 384.1 [M+H]⁺ (73), 240.9 (100)

HPLC: t_s = 2.45 min (2)

C₂₁H₃₃Cl₄N₅O₁₆S (785.4)

Methyl-2-(2-nitrophenyl)-3-thiophencarboxylat (14)



Darstellung: 0.27 g (1 mmol) 2-Iodthiophen-3-carbonsäuremethylester werden in 30 ml 1,2-Dimethoxyethan gelöst, 0.06 g (0.05 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-

palladium(0) zugefügt und 15 min bei RT gerührt. Nach Zusatz von 4.0 ml 2 M- Na_2CO_3 -Lösung und 0.24 g (1.4 mmol) 2-Nitrophenylboronsäure wird der Reaktionsansatz 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit 150 ml H_2O versetzt und mit insgesamt 100 ml Et_2O extrahiert. Die organische Phase wird mit 150 ml einer gesättigten NaCl -Lösung und dann mit 150 ml H_2O gewaschen. Nach Trocknung über Na_2SO_4 wird das Lösemittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand einer FC (Eluent: EtOAc / Petroläther 1:3) unterworfen.

Ausbeute: 0.20 g (76.0 %)

Gelbliche Kristalle, Schmp.: 117 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1711 (C=O), 1613 (C=C), 1522, 1358 (NO_2)

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 250 nm (4.11)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 3.65 (s, 3H, CH_3), 7.35 (d, J = 5.3 Hz, 1H, 5-H), 7.45 (dd, J = 1.4 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, 6'-H), 7.51 (d, J = 5.3 Hz, 1H, 4-H), 7.57 (dt, J = 1.4 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, 4'-H), 7.63 (dt, J = 1.4 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, 5'-H), 8.09 (dd, J = 1.4 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, 3'-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 51.65 (CH_3), 124.41 (C-3'), 125.14 (C-5), 128.63 (C-1'), 129.10 (C-3, C-4), 129.60 (C-4'), 132.35 (C-5'), 132.76 (C-6'), 145.41 (C-2), 149.27 (C-2'), 162.81 (C=O)

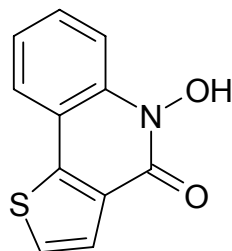
Zuordnung der Signale über HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): m/z (%) = 263 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (10), 204 (100)

HPLC: t_s = 1.10 min (1)

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_4\text{S}$ (263.3)

4,5-Dihydro-5-hydroxythieno[3,2-c]chinolin-4-on (15)



Darstellung: aus 0.47 g (1.8 mmol) **14** nach **AAV 1**

Ausbeute: 0.17 g (43.5 %)

Fast farblose Kristalle, Schmp.: 228 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3434 (OH), 1661, 1623 (C=O, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 237 (4.55), 241 (4.54), 284 (3.70), 295 (3.70), 332 (3.88),
345 (3.86)

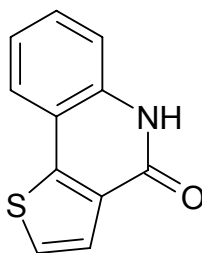
¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.34 (t, J = 7.7 Hz, 1H, 8-H), 7.64 (t, J = 7.7 Hz, 1H, 7-H), 7.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H, 3-H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H, 6-H), 7.84 (d, J = 5.2 Hz, 1H, 2-H), 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H, 9-H), 11.37 (s, 1H, OH)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 113.47 (C-6), 115.37 (C-9a), 122.80 (C-8), 123.61 (C-9), 125.35 (C-3), 127.14 (C-2), 129.75 (C-7), 130.43 (C-3a), 136.15 (C-5a), 142.83 (C-9b), 154.26 (C-4)

MS (EI): m/z (%) = 217 [M]⁺• (100)

HPLC: t_s = 4.94 min (2)

| | | | | | |
|--|------|---------|--------|--------|---------|
| C ₁₁ H ₇ NO ₂ S | Ber. | C 60.84 | H 3.22 | N 6.45 | S 14.76 |
| (217.2) | Gef. | C 60.60 | H 3.35 | N 6.41 | S 14.65 |

4,5-Dihydrothieno[3,2-c]chinolin-4-on (16)

Darstellung: aus 0.53 g (2 mmol) **14** nach **AAV 2**

Ausbeute: 0.39 g (97.0 %)

Fast farblose Kristalle, Schmp.: 274 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3434 (NH), 1669, 1590 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 232 nm (4.57), 281 (3.70), 291 (3.71), 328 (3.96), 342 (3.92)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.23 (t, J = 1.3 Hz, J = 7.4 Hz, 1H, 8-H), 7.43 (d, J = 7.4 Hz, 1H, 6-H), 7.48 (t, J = 1.3 Hz, J = 7.4 Hz, 1H, 7-H), 7.60 (d, J = 5.2 Hz, 1H, 3-H), 7.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H, 2-H), 7.82 (d, J = 1.3 Hz, J = 7.4 Hz, 1H, 9-H), 11.75 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 116.09 (C-6), 116.21 (C-9a), 122.24 (C-8), 123.18 (C-9), 125.13 (C-3), 126.34 (C-2), 129.14 (C-7), 131.03 (C-3a), 136.12 (C-5a), 145.49 (C-9b), 158.09 (C-4)

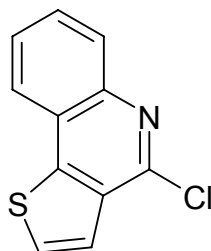
Zuordnungen der Signale über HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): m/z (%) = 201 [M]⁺• (100)

HPLC: t_s = 0.67 min (1)

| | | | | |
|------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₁₁ H ₇ NOS | Ber. | C 65.67 | H 3.48 | N 6.96 |
| (201.2) | Gef. | C 64.30 | H 3.53 | N 6.93 |

4-Chlorthieno[3,2-c]chinolin (17)



Darstellung: aus 0.90 g (4.5 mmol) **16** nach **AAV 3 (Methode A)**

Ausbeute: 0.65 g (66.0 %)

Farblose Kristalle, Schmp.: 126 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1562 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 240 (4.54), 259 (4.58), 275 (3.89), 311 (3.27), 324 (3.53),
339 (3.57)

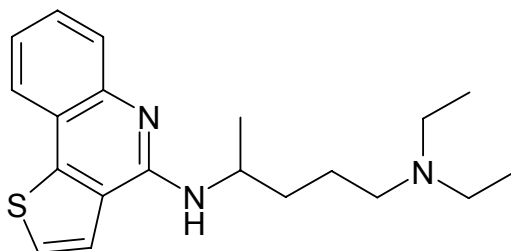
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.58 (d, J = 5.4 Hz, 1H, 3-H), 7.61 (dt, J = 1.5 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, 8-H), 7.66 (d, J = J = 5.4 Hz, 1H, 2-H), 7.70 (dt, J = 1.5 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, 7-H), 8.05 (ddd, J = 0.4 Hz, J = 1.5 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, 6-H), 8.12 (dd, J = 1.5 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, 9-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 123.22 (C-6), 123.64 (C-9a), 124.27 (C-8), 126.58 (C-9), 127.36 (C-3), 129.19 (C-2), 129.38 (C-7), 132.11 (C-3a), 143.45 (C-5a), 145.70 (C-9b), 146.74 (C-4)

MS (EI): m/z (%) = 219 [M]⁺• (100)

HPLC: t_s = 3.18 min (1)

| | | | | | |
|-------------------------------------|------|---------|--------|--------|---------|
| C ₁₁ H ₆ ClNS | Ber. | C 60.15 | H 2.73 | N 6.37 | S 14.60 |
| (219.7) | Gef. | C 60.18 | H 2.69 | N 6.20 | S 14.65 |

(R,S)-*N*⁴-(Thieno[3,2-*c*]quinolin-4-yl)-*N*¹,*N*¹-diethyl-1,4-pentandiamin (18)

Darstellung: aus 0.44 g (2 mmol) **17** und 0.67 g (4.2 mmol) (R,S) *N*¹,*N*¹-Diethyl-1,4-pentandiamin nach **AAV 4 (Methode A)**; FC: Toluol / Petroläther / EtOAc / HNEt₂ 24:8:2:1

Ausbeute: 0.22 g (32.3 %)

Gelbes Öl

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3433 (NH), 1565 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 228 nm (4.25), 250 (4.54), 258 (4.52), 370 (4.25), 286 (4.02), 343 (3.72), 358 (3.73)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH₂CH₃), 1.33 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.55-1.64 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.51 (t, q, *J* = 7.2 Hz, 6H, N(CH₂)₃), 4.58 (m_c, 1H, CH), 4.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, NH), 7.23 (dt, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, 8'-H), 7.32 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, 3'-H), 7.42 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, 2'-H), 7.49 (dt, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, 7'-H), 7.78 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, 6'-H), 7.86 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, 9'-H)

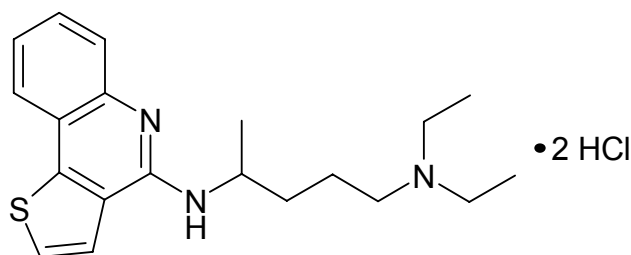
¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 12.82 (CH₂CH₃), 22.47 (CH₃), 25.06 (C-2), 36.51 (C-3), 47.42 (C-4), 48.12 (CH₂CH₃), 54.21 (C-1), 121.63 (C-9a'), 121.93 (C-6'), 123.42 (C-8'), 124.17 (C-9'), 125.66 (C-3a'), 126.12 (C-3'), 128.33 (C-2'), 129.69 (C-7'), 146.39 (C-5a'), 146.65 (C-9b'), 152.74 (C-4')

MS (EI): *m/z* (%) = 341 [M]⁺• (16), 86 (100)

HPLC: *t*_s = 2.87 min (1)

C₂₀H₂₇N₃S (341.5)

(*R,S*)-*N*⁴-(Thieno[3,2-*c*]chinolin-4-yl)-*N*¹,*N*¹-diethyl-1,4-pentandiamin-dihydrochlorid • 3.5 H₂O (19)



Darstellung: aus 0.15 g (0.44 mmol) **18** nach **AAV 8 (Methode A)**

Ausbeute: 0.13 g (71.3 %)

Fast farblose Kristalle, Schmp.: 143 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3417 (NH), 1641, 1609 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 236 (4.40), 250 (4.55), 257 (4.46), 270 (4.10), 285 (3.82),
316 (3.54), 330 (3.84), 345 (3.91), 358 (3.46)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 6H, CH₂CH₃), 1.40 (d, J = 6.1 Hz, 3H, CH₃), 1.74 – 2.05 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.09 (q, J = 7.1 Hz, 6H, N(CH₂)₃), 5.07 (s, 1H, CH), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 8'-H), 7.71 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 7'-H), 8.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 6'-H), 8.09 (d, J = 5.4 Hz, 1H, 3'-H), 8.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 9'-H), 8.73 (d, J = 5.4 Hz, 1H, 2'-H), 9.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H, N⁴-H), 10.35 (s, 1H, N¹-H), 13.43 (s, 1H, N⁵-H)

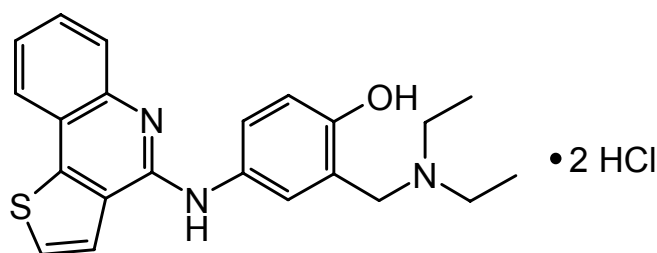
¹³C-NMR ([D₆]DMSO) +DEPT: δ (ppm) = 8.34 (CH₂CH₃), 19.82 (C-2), 19.88 (CH₃), 31.82 (C-3), 46.11 (CH₂CH₃), 48.59 (C-4), 50.34 (C-1), 50.19 (C-1), 117.47 (C-9a'), 118.75 (C-6'), 123.01 (C-3a'), 123.49 (C-8'), 124.54 (C-9'), 125.61 (C-3'), 129.06 (C-2'), 130.44 (C-7'), 133.07 (C-5a'), 147.06 (C-9b'), 147.72 (C-4')

MS (EI): m/z (%) = 341 [M]⁺ (30), 86 (100)

HPLC: t_s = 6.62 min (2)

| | | | | | |
|---|------|---------|--------|--------|--------|
| C ₂₀ H ₂₉ Cl ₂ N ₃ S • 3.5 H ₂ O | Ber. | C 50.33 | H 7.54 | N 8.81 | S 6.72 |
| (477.4) | Gef. | C 50.62 | H 7.17 | N 8.78 | S 6.58 |

4-(Thieno[3,2-c]chinolin-4-yl)-amino-2-diethylaminomethylphenol-dihydrochlorid (20a)



Darstellung: aus 0.29 g (1.3 mmol) **17** und 0.36 g (1.3 mmol) 4-Amino-2-diethylaminomethylphenol-dihydrochlorid nach **AAV 5**

Aufarbeitung: Der verbleibende Rückstand wird einer FC (Eluent: MeOH / CH₂Cl₂ 1:4) unterworfen und nach Einengen des Fließmittels in die entsprechenden Fraktionen trockenes HCl eingeleitet.

Ausbeute: 0.20 g (34.2 %)

Gelbe Kristalle, Schmp.: 223 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3404 (OH, NH), 1630, 1603 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 237 nm (4.44), 249 (4.47), 279 (4.23), 306 (4.01), 346 (3.85)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 6H, CH₂CH₃), 3.17-3.22 (m, 4H, CH₂CH₃), 4.27 (s, 2H, ArCH₂), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 6-H), 7.53 (dd, J = 2.5 Hz, J = 8.6 Hz, 1H, 5-H), 7.59 (d, J = 7.4 Hz, 1H, 6'-H), 7.72 (t, J = 7.4 Hz, 1H, 8'-H), 7.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H, 3-H), 8.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H, 9'-H), 8.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H, 7'-H), 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H, 3'-H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H, 2'-H), 10.32 (s, 1H, NH), 11.00 (s, 1H, NH_{tert. Amin}), 11.88 (s, 1H, OH), 12.75 (s, 1H, N⁵-H)

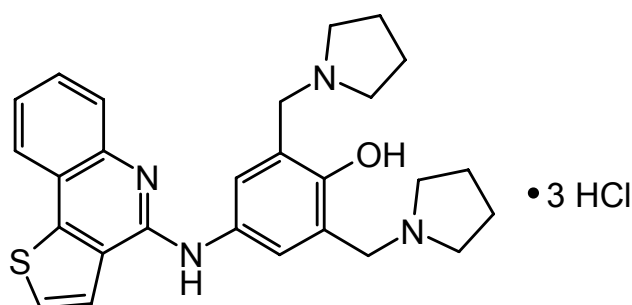
¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 8.37 (CH₃), 46.15 (N(CH₂)₂), 49.25 (ArCH₂), 116.95 (C-6'), 117.70 (C-9a'), 118.14 (C-3a'), 119.35 (C-6), 123.17 (C-4), 123.64 (C-8'), 124.18 (C-9'), 125.77 (C-5a'), 125.91 (C-3'), 129.01 (C-2'), 129.67 (C-7'), 130.48 (C-3), 130.65 (C-5), 132.83 (C-2), 147.98 (C-9b'), 148.26 (C-1), 156.40 (C-4')

MS (EI): m/z (%) = 377 $[M]^{+}$ (66), 275 (100)

HPLC: t_s = 11.55 min (2)

$C_{22}H_{25}Cl_2N_3OS$ (450.4)

4-(Thieno[3,2-c]chinolin-4-yl)-amino-2,6-bis-(pyrrolidinomethyl)phenol-trihydrochlorid • 1.5 H₂O (20b)



Darstellung: aus 0.37 g (1.7 mmol) **17** und 0.65 g (1.7 mmol) 4-Amino-2,6-bis(pyrrolidinomethyl)phenol-trihydrochlorid nach **AAV 5**

Aufarbeitung: Der verbleibende Rückstand wird mit einer Mischung aus n-Hexan / EtOAc / EtOH abs. (1:1:1) umkristallisiert. Die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und mit n-Hexan gewaschen.

Ausbeute: 0.70 g (72.6 %)

Gelbe Kristalle, Schmp.: ab 239 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3392 (NH), 3195 (OH), 1630, 1606 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 249 nm (4.54), 280 (4.35), 304 (4.19), 345 (3.93), 361 (3.82)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.93 (s_{br.}, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 2.07 (s_{br.}, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 3.22 (s_{br.}, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 3.56 (s_{br.}, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 4.52 (s, 4H, ArCH₂), 7.57 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 8'-H), 7.72 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 7'-H), 7.91 (s, 2H, 3-H, 5-H), 8.13 – 8.16 (m, 2H, 6'-H, 9'-H), 8.16 (d, J = 5.4 Hz, 1H, 3'-H), 8.46 (d, J = 5.4 Hz, 1H, 2'-H), 10.35 (s, 1H, NH), 10.76 (s, 2H, NH_{Pyrrolidin}), 11.99 (s, 1H, OH), 13.18 (s, 1H, N^{5'}-H)

^{13}C -NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 22.37 (N(CH₂CH₂)₂), 51.12 (ArCH₂), 52.49 (N(CH₂CH₂)₂), 118.47 (C-9a'), 121.73 (C-2, C-6), 123.50 (C-3, C-5), 124.50 (C-6'), 125.52 (C-8'), 129.39 (C-3a'), 129.45 (C-5a'), 130.32 (C-9'), 131.19 (C-3'), 131.28 (C-2'), 131.37 (C-7'), 131.94 (C-4), 147.96 (C-4')

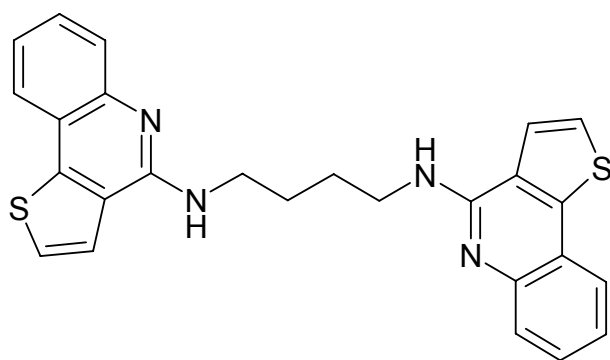
keine separierten Signale f. C-1 und C-9b' im erwarteten Bereich von 138 – 145 ppm

MS (EI): m/z (%) = 458 [M]⁺ (23), 318 (100)

HPLC: t_s = 21.22 min (2)

| | | | | | |
|--|------|---------|--------|--------|--------|
| C ₂₇ H ₃₃ Cl ₃ N ₄ OS • 1.5 H ₂ O | Ber. | C 54.53 | H 6.05 | N 9.42 | S 5.39 |
| (595.0) | Gef. | C 54.64 | H 5.76 | N 9.54 | S 5.24 |

***N*¹,*N*⁴-Bis(thieno[3,2-*c*]chinolin-4-yl)butan-1,4-diamin (21)**



Darstellung: aus 0.44 g (2 mmol) **17** und 0.19 g (2.1 mmol) 1,4-Butandiamin nach **AAV 4 (Methode B)**; FC: EtOAc / Petroläther / HNEt₂ 16:8:1

Ausbeute: 0.20 g (22.0 %)

Gelbe Kristalle, Schmp.: 212 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3430, 3253 (NH), 1574, 1538 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 251 nm (4.82), 257 (4.79), 270 (4.51), 285 (4.28), 343 (4.01), 357 (3.99)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.83 (s, 4H, 2-H, 3-H), 3.66 (d, J = 4.9 Hz, 4H, 1-H, 4-H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 2H, 8'-H, 8''-H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 4H, 7'-H, 7''-H, N¹-H, N⁴-H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 2H, 6'-H, 6''-H), 7.77 (d, J = 5.4 Hz, 2H, 3'-H, 3''-H), 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 2H, 9'-H, 9''-H), 7.87 (d, J = 5.4 Hz, 2H, 2'-H, 2''-H)

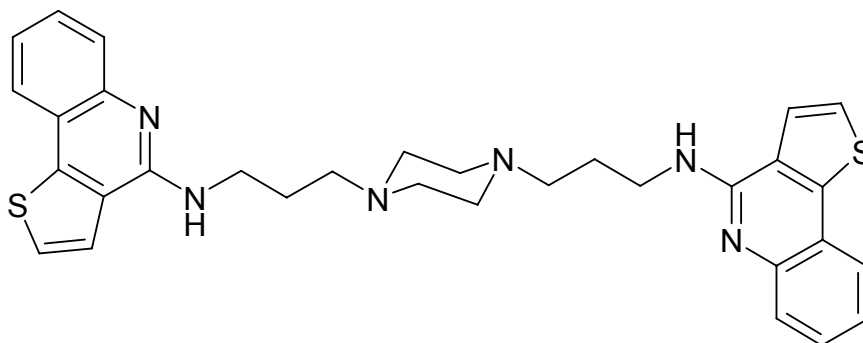
¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 26.69 (C-2, C-3), 40.26 (C-1, C-4), 119.52 (C-9a', C-9a''), 121.61 (C-6', C-6''), 122.67 (C-8', C-8'', C-9', C-9''), 124.67 (C-3a', C-3a''), 125.77 (C-3', C-3''), 126.34 (C-2', C-2''), 128.21 (C-7', C-7''), 144.06 (C-5a', C-5a''), 144.76 (C-9b', C-9b''), 152.02 (C-4', C-4'')

MS (EI): m/z (%) = 454 [M]⁺• (12), 254 (100)

HPLC: t_s = 5.45 min (2)

C₂₆H₂₂N₄S₂ (454.6)

1,4-Bis{(3-thieno[3,2-*c*]chinolin-4-yl)aminopropyl}piperazin (22)



Darstellung: aus 0.20 g (0.9 mmol) **17** und 0.20 g (1.0 mmol) *N,N'*-Bis(3-amino-propyl)piperazin nach **AAV 4 (Methode B)**, FC MeOH / EtOAc / HNEt₂ 14:2:1 (als 1. Fraktion eluiert **22**, als 2. Fraktion **23**)

Ausbeute: 0.10 g (19.6 %)

Gelbe Kristalle, Schmp.: 235 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3437 (NH), 1569, 1530 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 251 nm (4.78), 257 (4.75), 269 (4.47), 285 (4.23), 342 (3.94), 356 (3.93)

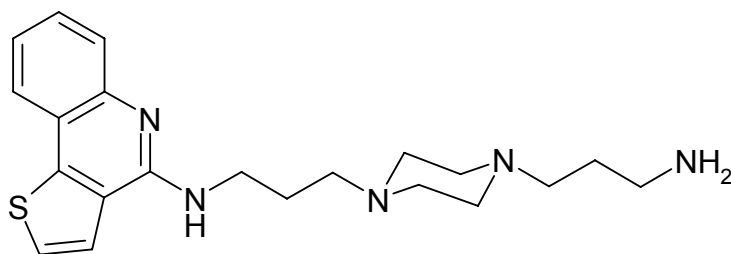
$^1\text{H-NMR}$ ([D₅]Pyridin): δ (ppm) = 1.21–1.27 (m, 12H, 2-H, 2'-H, H_{Piperazin}), 1.37 (t, J = 7.3 Hz, 4H, 1-H, 1'-H), 3.16 (q, J = 7.3 Hz, 4H, 3-H, 3'-H), 7.23 (t, J = 7.8 Hz, 2H, 8''-H, 8'''-H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 2H, 7''-H, 7'''-H), 7.56 (s, 2H, NH), 7.59 (d, J = 5.4 Hz, 2H, 3''-H, 3'''-H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 2H, 6''-H, 6'''-H), 8.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H, 9''-H, 9'''-H), 8.37 (d, J = 5.4 Hz, 2H, 2''-H, 2'''-H)

MS (EI): m/z (%) = 566 [M]⁺• (12), 270 (100)

HPLC: t_s = 5.11 min (2)

C₃₂H₃₄N₆S₂ (566.8)

***N*-{3-[4-(3-aminopropyl)-1-piperazinyl]propyl}-*N*-thieno[3,2-*c*]chinolin-4-yl-amin (23)**



Darstellung: aus 0.20 g (0.9 mmol) **17** und 0.20 g (1.0 mmol) *N,N'*-Bis(3-aminopropyl)piperazin nach **AAV 4 (Methode B)**; FC: MeOH / EtOAc / HNEt₂ 14:2:1 (als 1. Fraktion eluiert **22**, als 2. Fraktion **23**)

Ausbeute: 0.14 g (13.5 %)

Gelbliche Kristalle, Schmp.: 223 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3321 (NH₂, NH), 1703, 1661 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 228 (4.16), 250 (4.43), 258 (4.40), 269 (4.12), 285 (3.88), 342 (3.59), 356 (3.60)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.64-1.72 (m, 2H, 2'-H), 1.86 (s, 2H, NH_2), 1.88-1.94 (m, 4H, 2-H, 3'-H), 2.48 (t, J = 7.1 Hz, 2H, 1'-H), 2.52-2.61 (m, 8H, $\text{H}_{\text{Piperazin}}$), 2.80 (t, J = 6.7 Hz, 2H, 3-H), 3.80 (t, J = 6.7 Hz, 2H, 1-H), 6.78, 6.86 (2s (2:1), 1H, NH), 7.24 (dt, J = 1.2 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, 8''-H), 7.45 (d, J = 5.3 Hz, 1H, 3''-H), 7.48 (d, J = 5.3 Hz, 1H, 2''-H), 7.49 (dt, J = 1.2 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, 7''-H), 7.79 (dd, J = 1.2 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, 6''-H), 7.86 (dd, J = 1.2 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, 9''-H)

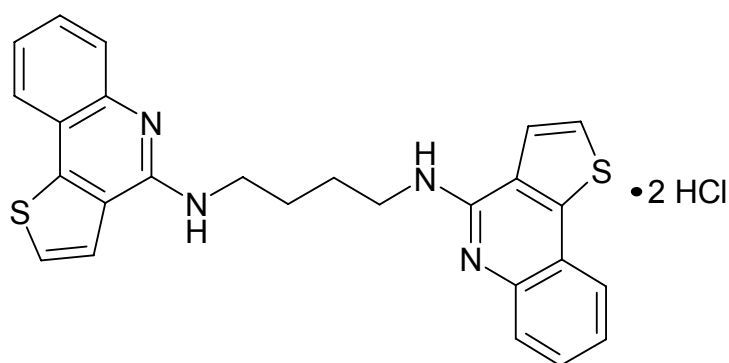
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 24.79 (C-2'), 29.94 (C-2), 40.80 (C-1'), 41.91 (C-3), 53.39, 53.49 (C-Piperazin), 56.65 (C-3'), 58.44 (C-1), 120.27 (C-9a''), 121.24 (C-6''), 122.03 (C-8''), 122.86 (C-9''), 124.55 (C-3a''), 124.66 (C-3''), 126.78 (C-2''), 128.38 (C-7''), 145.13 (C-5a''), 152.29 (C-9b''), 164.10 (C-4'')

MS (Cl , NH_3): positiv: m/z (%) = 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (19), 201 (100)

HPLC: t_s = 5.56 min (1)

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{S}$ (383.6)

N^1, N^4 -Bis(thieno[3,2-*c*]chinolin-4-yl)butan-1,4-diamin-dihydrochlorid • 1.5 H_2O (24)



Darstellung: aus 0.13 g (0.28 mmol) **21** nach **AAV 8 (Methode B)**; LM: 60 ml DMF; (Fällungsintensivierung mit H_2O)

Ausbeute: 0.06 g (40.7 %)

Gelbe Kristalle, Schmp.: ab 260 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3417 (NH), 1647, 1611 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 250 nm (4.86), 285 (4.16), 330 (4.13), 345 (4.19)

¹H-NMR (CDCl₃ + F₃CCOOH): δ (ppm) = 2.17 (s, 4H, 2-H, 3-H), 3.93 (s, 4H, 1-H, 4-H), 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 2H, 8'-H, 8''-H), 7.66 (d, J = 5.4 Hz, 2H, 3'-H, 3''-H), 7.68 (t, J = 7.5 Hz, 2H, 7'-H, 7''-H), 7.94 (d, J = 7.5 Hz, 2H, 6'-H, 6''-H), 8.04 (d, J = 5.4 Hz, 2H, 2'-H, 2''-H), 8.17 (d, J = 7.5 Hz, 2H, 9'-H, 9''-H), 8.15 (s, 2H, N¹-H, N⁴-H), 11.08 (s, 2H, N⁵-H, N^{5''}-H)

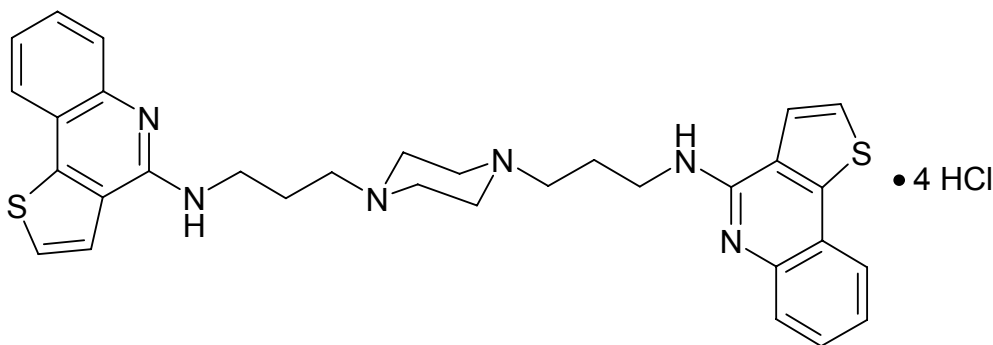
¹³C-NMR (CDCl₃ + F₃CCOOH) +DEPT: (ppm) = 25.12 (C-2, C-3), 42.48 (C-1, C-4), 118.29 (C-9a', C-9a''), 118.80 (C-6', C-6''), 122.08 (C-3a', C-3a''), 122.88 (C-8', C-8''), 123.75 (C-9', C-9''), 126.61 (C-3', C-3''), 128.53 (C-2', C-2''), 131.37 (C-7', C-7''), 132.34 (C-5a', C-5a''), 148.70 (C-9b', C-9b''), 149.00 (C-4', C-4'')

MS (EI): m/z (%) = 454 [M]⁺ (13), 254 (100)

HPLC: t_s = 5.13 min (2)

| | | | | | |
|--|------|---------|--------|---------|---------|
| C ₂₆ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ S ₂ • 1.5 H ₂ O | Ber. | C 56.31 | H 4.87 | N 10.11 | S 11.56 |
| (554.5) | Gef. | C 56.27 | H 4.55 | N 10.07 | S 11.42 |

1,4-Bis{(3-thieno[3,2-c]chinolin-4-yl)aminopropyl}piperazintetrahydrochlorid (25)



6. Experimenteller Teil

Darstellung: aus 0.10 g (0.18 mmol) **22** nach **AAV 8 (Methode B)**; LM: 50 ml CHCl₃; (Fällungsintensivierung mit Et₂O)

Ausbeute: 0.07 g (54.6 %)

Gelbe Kristalle, Schmp.: 255 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3400 (NH), 1647, 1611 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 236 nm (4.64), 250 (4.75), 284 (3.97), 317 (3.88), 329 (4.12), 345 (4.15)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.24 (s, 4H, 2-H, 2'-H), 3.32 (s, 4H, 1-H, 1'-H), 3.64 (s, 8H, H_{Piperazin}), 3.93 (s, 4H, 3-H, 3'-H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H, 8''-H, 8'''-H), 7.71 (t, J = 7.6 Hz, 2H, 7''-H, 7'''-H), 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 2H, 6''-H, 6'''-H), 8.09 (d, J = 5.4 Hz, 2H, 3''-H, 3'''-H), 8.46 (d, J = 5.4 Hz, 2H, 2''-H, 2'''-H), 8.56 (d, J = 7.6 Hz, 2H, 9''-H, 9'''-H), 10.28 (s, 2H, NH), 11.76 (s, 2H, NH_{Piperazin}), 13.31 (s, 2H, N^{5''}-H, N^{5'''}-H)

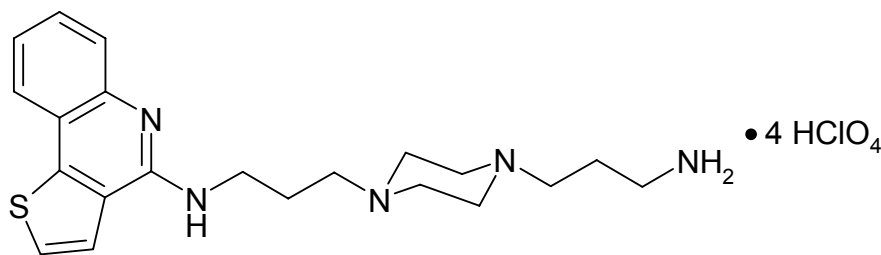
¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 22.50 (C-2, C-2'), 39.75 (C-1, C-1'), 40.25 (C-Piperazin), 48.75 (C-3, C-3'), 117.72 (C-9a'', C-9a'''), 119.50 (C-6'', C-6'''), 123.42 (C-3a'', C-3a'''), 123.59 (C-8'', C-8'''), 123.61 (C-5a'', C-5a'''), 124.27 (C-9'', C-9'''), 125.48 (C-3'', C-3'''), 129.22 (C-2'', C-2'''), 130.38 (C-7'', C-7'''), 147.00 (C-9b'', C-9b'''), 148.66 (C-4'', C-4''')

MS (EI): m/z (%) = 566 [M]^{+•} (<1), 270 (100)

HPLC: t_s = 4.18 min (2)

C₃₂H₃₈Cl₄N₆S₂ (712.6)

***N*-{3-[4-(3-aminopropyl)-1-piperazinyl]propyl}-*N*-thieno[3,2-*c*]chinolin-4-yl-amin-tetraperchlorat (26)**



Darstellung: aus 0.12 g (0.3 mmol) **23** werden in 20 ml EtOH abs. gelöst und 1.0 ml HClO₄ 70% zugetropft. Die entstehende Fällung wird durch Zusatz von 60 ml Et₂O intensiviert und danach der Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: 0.13 g (55.2 %)

Gelbe Kristalle, Schmp.: 199 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3431 (NH), 1648, 1613 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 236 nm (4.43), 249 (4.57), 284 (3.80), 329 (3.84), 345 (3.89)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.86-1.92 (m, 2H, 2'-H), 2.15 (s, 2H, 2-H), 2.88 (t, J = 7.2 Hz, 2H, 3'-H), 3.03 (s, 2H, 1'-H), 3.23-3.29 (m, 2H, 3-H), 3.33-3.48 (m, 8H, H_{Piperazin}), 3.78 (t, J = 7.2 Hz, 2H, 1-H), 3.95-5.07 (s_{br.}, 3-H, NH₃), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H, 8''-H), 7.78 (s, 2H, NH_{Piperazin}), 7.79 (t, J = 7.6 Hz, 1H, 7''-H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H, 6''-H), 8.10 (d, J = 5.6 Hz, 1H, 3''-H), 8.12 (d, J = 5.6 Hz, 1H, 2''-H), 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H, 9''-H), 9.67 (s, 1H, NH), 12.47 (s, 1H, N^{5''}-H)

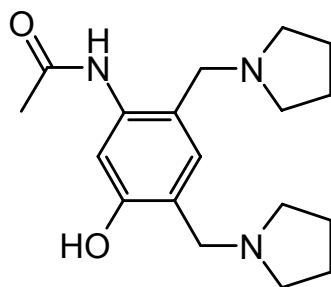
¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 22.17 (C-2'), 22.84 (C-2), 36.55 (C-1'), 39.49 (C-3), 42.18 (C-Piperazin), 44.00 (C-3'), 53.46 (C-1), 117.73 (C-9a''), 118.73 (C-6''), 123.23 (C-3a''), 123.62 (C-8''), 123.86 (C-9''), 125.88 (C-3''), 129.79 (C-2''), 130.85 (C-7''), 133.08 (C-5a''), 147.13 (C-9b''), 148.72 (C-4'')

MS (ESI): m/z (%) = 384 [M+H]⁺ (100)

HPLC: t_s = 3.53 min (2)

C₂₁H₃₃Cl₄N₅O₁₆S (785.4)

N-[5-hydroxy-2,4-bis(1-pyrrolidinylmethyl)phenyl]acetamid (27)



Darstellung: 5.00 g (33.1 mmol) 3-Acetamidophenol werden in 23.6 ml EtOH abs. gelöst. Nach Zusatz von 5.52 ml (66.2 mmol) Pyrrolidin und 4.95 ml (66.2 mmol) Formaldehydlösung 37% wird 24 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösemittel wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand einer FC (Eluent: MeOH / CH₂Cl₂ 4:1) unterworfen.

Ausbeute: 5.35 g (51.0 %)

Gelbes Öl

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3185 (OH, NH), 1686 (C=O), 1607 (C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 251 nm (4.08), 290 (3.69)

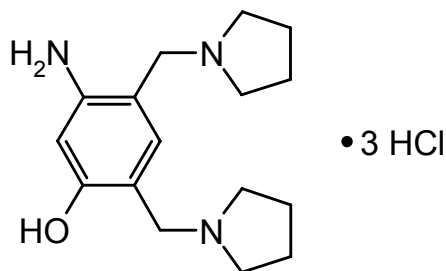
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.81 (s, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 1.82 (s, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 2.09 (s, 3H, CH₃), 2.50 (s, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 2.59 (s, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 3.57 (s, 2H, ArCH₂), 3.72 (s, 2H, ArCH₂), 6.65 (s, 1H, 3H), 7.74 (s, 1H, 6-H), 9.26 (s, 1H, NH), 10.82 (s, 1H, OH)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 23.59 (N(CH₂CH₂)₂), 23.62 (N(CH₂CH₂)₂), 24.71 (CH₃), 53.29 (N(CH₂CH₂)₂), 53.38 (N(CH₂CH₂)₂), 58.02 (ArCH₂), 58.41 (ArCH₂), 109.09 (C-6), 116.70 (C-2), 116.99 (C-4), 128.57 (C-3), 138.77 (C-1), 157.93 (C-5), 168.31 (C=O)

MS (EI): m/z (%) = 317 [M]⁺ (12), 70 (100)

HPLC: t_s = 0.09 min (2)

C₁₈H₂₇N₃O₂ (317.4)

5-Amino-2,4-bis(1-pyrrolidinylmethyl)phenol-trihydrochlorid (28)

Darstellung: 0.51 g (1.6 mmol) **27** werden in 10 ml HCl 20% gelöst und für 1.5 h rückfließend erhitzt. Das Lösemittel wird mit EtOH azeotrop i. Vak. abgezogen.

Ausbeute: 0.52 g (84.2 %)

Gelbe Kristalle, Schmp.: ab 72 °C (unter Zersetzung) (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3411 (OH, NH), 1626 (C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 251 nm (3.98), 296 (3.52)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.87 (s, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 1.99 (s, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 3.11, 3.20 (2s, 1:1, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 3.37 (s, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 4.18 (s, 2H, ArCH₂), 4.38 (s, 2H, ArCH₂), 4.54 – 6.76 (s_{br.}, 3H, NH₃), 6.96 (s, 1H, 6-H), 7.71 (s, 1H, 3-H), 10.89 (s, 2H, NH_{Pyrrolidin}), 10.99 (s, 1H, OH)

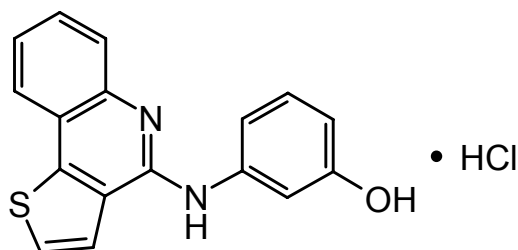
¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 22.38 (N(CH₂CH₂)₂), 22.55 (N(CH₂CH₂)₂), 50.75 (ArCH₂), 51.76 (ArCH₂), 52.31 (N(CH₂CH₂)₂), 52.36 (N(CH₂CH₂)₂), 107.50 (C-6), 111.00 (C-4), 112.50 (C-2), 137.81 (C-3), 155.50 (C-5), 158.11 (C-1)

MS (EI): m/z (%) = 275 [M]⁺ (25), 70 (100)

HPLC: t_s = 0.02 min (2)

C₁₆H₂₈Cl₃N₃O (384.8)

3-(Thieno[3,2-c]chinolin-4-yl)-aminophenol-hydrochlorid (29)



Darstellung: aus 0.49 g (2.2 mmol) **17** und 0.48 g (4.4 mmol) 3-Aminophenol nach **AAV 6**

Ausbeute: 0.71 g (98.2 %)

Fast farblose Kristalle, Schmp.: 191 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3323 (OH, NH), 1632, 1591 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 236 nm (4.44), 249 (4.46), 270 (4.29), 308 (4.07), 346 (3.95)

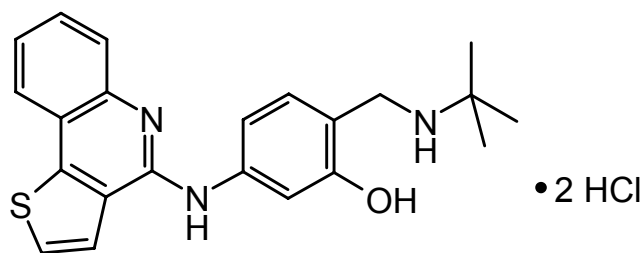
¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 6-H), 7.08 – 7.12 (m, 2H, 6'-H, 2-H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H, 5-H), 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 8'-H), 7.71 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 7'-H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 4-H), 8.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 9'-H), 8.15 (d, J = 5.0 Hz, 1H, 3'-H), 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H, 2'-H), 10.05 (s, 1H, NH), 11.32 (s, 1H, OH), 11.76 (s, 1H, N⁵-H)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 112.05 (C-6), 114.81 (C-2), 115.29 (C-6'), 118.42 (C-5a'), 119.77 (C-4), 123.59 (C-7'), 123.75 (C-3a'), 124.70 (C-5'), 125.73 (C-9'), 129.19 (C-3'), 130.53 (C-2', C-9a'), 130.62 (C-8'), 136.31 (C-9b'), 147.79 (C-1'), 148.20 (C-4'), 158.77 (C-3)

MS (EI): m/z (%) = 291 [M-H]⁺ (100)

HPLC: t_s = 16.01 min (2)

C₁₇H₁₃ClN₂OS (328.8)

5-(Thieno[3,2-c]chinolin-4-yl)amino-2-*tert*-butylaminomethylphenol-dihydrochlorid (30)


Darstellung: aus 0.33 g (1 mmol) **29** und 0.10 g (1.4 mmol) *tert*-Butylamin nach **AAV 7**; FC: MeOH / CH₂Cl₂ 1:4

Ausbeute: 0.70 g (15.6 %)

Gelbe Kristalle, Schmp.: 223 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3415 (OH, NH), 1634, 1597 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 244 nm (4.41), 273 (4.22), 298 (4.08), 310 (4.08), 345 (3.81)

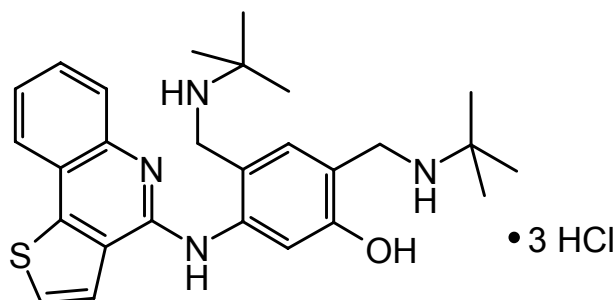
¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.42 (s, 9H, H_{*tert*-Butyl}), 4.06 (s, 2H, ArCH₂), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 4-H), 7.43 (s, 1H, 6-H), 7.54 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 8'-H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.70 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 7'-H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 3-H), 8.12 (d, J = 4.8 Hz, 1H, 3'-H), 8.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 9'-H), 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H, 2'-H), 8.93 (s, 2H, NH), 9.36 (s, 1H, NH_{sek.Amin}), 10.72 (s, 1H, OH), 11.90 (s, 1H, N⁵-H)

MS (ESI): m/z (%) = 378 [M+H]⁺ (100)

HPLC: t_s = 12.12 min (2)

C₂₂H₂₅Cl₂N₃OS (450.4)

5-(Thieno[3,2-c]chinolin-4-yl)amino-2,4-bis(*tert*-butylaminomethyl)-phenoldihydrochlorid (31)



Darstellung: aus 0.33 g (1 mmol) **29** und 0.10 g (1.4 mmol) *tert*-Butylamin nach **AAV 7**; FC: MeOH / CH₂Cl₂ 1:4

Ausbeute: 0.11 g (19.3 %)

Gelbe Kristalle, Schmp.: 238 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3429 (OH, NH), 1633 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 247 nm (4.49), 267 (4.26), 316 (4.01), 350 (3.84)

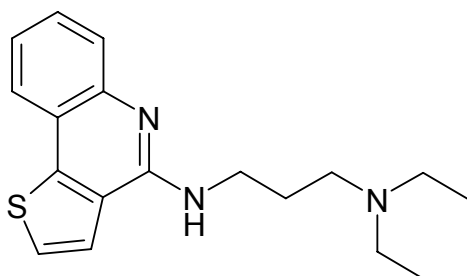
¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.41 (s, 9H, H_{*tert*-Butyl}), 1.45 (s, 9H, H_{*tert*-Butyl}), 4.15 (s, 4H, ArCH₂), 7.24 (s, 1H, 6-H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H, 8'-H), 7.73 (t, J = 7.7 Hz, 1H, 7'-H), 8.02 (s, 1H, 3-H), 8.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H, 6''-H), 8.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H, 9''-H), 8.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H, 3'-H), 8.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H, 2'-H), 9.07 (s, 2H, R₂NH₂⁺), 9.39 (s, 2H, R₂NH₂⁺), 10.13 (s, 1H, NH), 11.13 (s, 1H, OH), 11.94 (s, 1H, N⁵-H)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ = 24.84 (C(CH₃)₃), 25.12 (C(CH₃)₃), 38.84 (ArCH₂), 40.46 (ArCH₂), 56.91 (C(CH₃)₃), 57.20 (C(CH₃)₃), 114.78 (C-6), 118.46 (C-9a'), 119.59 (C-2), 120.00 (C-6'), 123.72 (C-8'), 123.85 (C-4), 124.73 (C-9'), 125.95 (C-3'), 129.52 (C-3), 130.58 (C-2'), 133.50 (C-3a'), 135.50 (C-5a'), 136.00 (C-9b'), 137.96 (C-7'), 148.00 (C-1), 148.77 (C-4'), 158.23 (C-5)

MS (ESI): m/z (%) = 463 [M+H]⁺ (100)

HPLC: t_s = 4.96 min (2)

C₂₇H₃₇Cl₃N₄OS (572.0)

N^3 -(Thieno[3,2-*c*]chinolin-4-yl)- N^1,N^1 -diethyl-1,3-pentandiamin (32)

Darstellung: aus 0.24 g (1.1 mmol) **17** und 0.30 g (2.3 mmol) N^1,N^1 -Diethyl-1,3-pentandiamin nach **AAV 4 (Methode A)**; FC: EtOAc / Petroläther / HNEt₂ 12:6:1)

Ausbeute: 0.19 g (55.1 %)

Gelbes Öl

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3259 (NH), 1609, 1569 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 249 nm (4.58), 267 (4.25), 285 (3.99), 339 (3.73), 353 (3.75)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, CH₂CH₃), 1.86 – 1.91 (m, 2H, 2-H), 2.63 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, CH₂CH₃), 2.68 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, 1-H), 3.81 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, 3-H), 7.22 (dt, *J* = 1.1 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, 8'-H), 7.34 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, 3'-H), 7.42 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, 2'-H), 7.48 (dt, *J* = 1.1 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, 7'-H), 7.58 (s, 1H, NH), 7.78 (dd, *J* = 1.1 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, 6'-H), 7.85 (dd, *J* = 1.1 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, 9'-H)

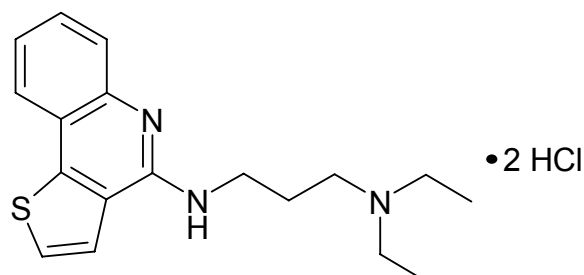
¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 11.67 (CH₂CH₃), 25.06 (C-2), 42.51 (C-3), 47.12 (CH₂CH₃), 53.44 (C-1), 120.29 (C-9a'), 121.21 (C-6'), 121.85 (C-8'), 122.90 (C-9'), 124.64 (C-3'), 124.84 (C-3a'), 126.73 (C-2'), 128.34 (C-7'), 145.07 (C-5a'), 145.35 (C-9b'), 152.46 (C-4')

MS (EI): *m/z* (%) = 313 [M]⁺• (21), 214 (100)

HPLC: *t_s* = 0.30 min (1)

C₁₈H₂₃N₃S (313.5)

***N*³-(Thieno[3,2-*c*]chinolin-4-yl)-*N*¹,*N*¹-diethyl-1,3-propandiamindihydrochlorid (33)**



Darstellung: aus 0.15 g (0.44 mmol) **32** nach **AAV 8 (Methode A)**

Ausbeute: 0.09 g (52.9 %)

Fast farblose Kristalle, Schmp.: 90 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3391 (NH), 1649, 1612 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 248 nm (4.59), 255 (4.52), 267 (4.21), 284 (3.94), 338 (3.74), 353 (3.74)

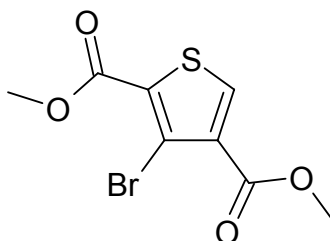
¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 6H, CH₂CH₃), 2.12 - 2.27 (m_C, 2H, 2-H), 3.15 (q, J = 7.1 Hz, 4H, CH₂CH₃), 3.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H, 3-H), 4.05 – 4.08 (m, 2H, 1-H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H, 8'-H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H, 7'-H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 6'-H), 8.09 (d, J = 5.1 Hz, 1H, 3'-H), 8.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H, 2'-H), 8.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 9'-H), 10.45 (s, 2H, N¹-H, N³-H), 13.45 (s, 1H, N⁵-H)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) +DEPT: δ (ppm) = 8.46 (CH₂CH₃), 22.67 (C-2), 39.93 (C-3), 46.26 (CH₂CH₃), 48.00 (C-1), 117.62 (C-5a'), 119.00 (C-6'), 123.40 (C-3a'), 123.48 (C-7'), 124.55 (C-9'), 125.44 (C-3'), 129.11 (C-2'), 130.25 (C-8'), 133.50 (C-9a'), 146.79 (C-9b'), 148.46 (C-4')

MS (EI): m/z (%) = 313 [M]⁺ (2), 73 (100)

HPLC: t_s = 6.27 min (2)

C₁₈H₂₅Cl₂N₃S (386.4)

3-Brom-2,4-thiophendicarbonsäuredimethylester (34)

Darstellung: 4.84 g (20 mmol) 3,4-Dibromthiophen werden in Et₂O auf –70 °C gekühlt und 8.8 ml (22 mmol) n-Butyllithium-Lösung (2.5 M) zugegeben. Nach 15 min wird der Ansatz auf Trockeneis gegossen und langsam auf 0 °C erwärmt. Die Reaktion wird mit HCl (2 mol/l) beendet und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Nach Extraktion der vereinigten Etherphasen mit Natronlauge werden durch Ansäuern 2.95 g (14.3 mmol) 4-Bromthiophen-3-carbonsäure erhalten, die im nächsten Schritt mit 15.1 g (130 mmol) SOCl₂ versetzt und 15 min zum Rückfluss erhitzt werden. Das überschüssige SOCl₂ wird abdestilliert und nach Zusatz von 50 ml MeOH 1 h rückfließend erhitzt, das MeOH wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand einer FC (Eluent: EtOAc / Petroläther 1:6) unterworfen. Als 1. Fraktion wird der 4-Brom-3-thiophencarbonsäuremethylester, als 2. Fraktion **34** eluiert.

Ausbeute: 0.06 g (2.1 %)

farblose Kristalle, Schmp.: 130 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1726 (C=O)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 263 nm (3.89)

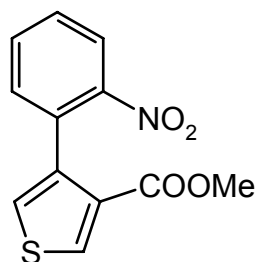
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.91 (s, 3H, CH₃), 3.93 (s, 3H, CH₃), 8.29 (s, 1H, 5-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 52.19 (CH₃), 52.49 (CH₃), 117.17 (C-3), 129.47 (C-2), 133.32 (C-4), 137.87 (C-5), 160.67 (C=O), 161.28 (C=O)

MS (EI): m/z (%) = 278 [M]⁺• (⁷⁹Br) (34), 247 (100)

HPLC: t_s = 0.86 min (1)

C₈H₇BrO₄S (279.1)

Methyl-4-(2-nitrophenyl)-3-thiophencarboxylat (35)

Darstellung: 1.10 g (5 mmol) 4-Bromthiophen-3-carbonsäuremethylester, 1.25 g (7.5 mmol) 2-Nitrophenylboronsäure, 3.00 g (20 mmol) CsF und 0.40 g (0.5 mmol) [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II)-chlorid (Komplex mit CH₂Cl₂ 1:1) werden in einer Mischung aus 30 ml 1,2-Dimethoxyethan und 10 ml H₂O gelöst und unter N₂-Atmosphäre 9.5 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit 100 ml Et₂O versetzt und der ausfallende Feststoff abgesaugt. Die org. Phase wird mit 150 ml einer gesättigten NaCl-Lösung und dann mit 150 ml H₂O gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄ wird das Lösemittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand einer FC (Eluent: CHCl₃ / Petroläther 3:1) unterworfen.

Ausbeute: 1.04 g (79.1 %)

Fast farblose Kristalle, Schmp.: 70 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1713 (C=O), 1607 (C=C), 1518, 1357 (NO₂)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 221 nm (4.30)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.67 (s, 3H, CH₃), 7.19 (d, J = 3.4 Hz, 1H, 5-H), 7.37 (dd, J = 1.5 Hz, J = 7.8 Hz, 1H, 6'-H), 7.52 (dt, J = 1.5 Hz, J = 7.8 Hz, 1H, 4'-H), 7.61 (dt, J = 1.5 Hz, J = 7.8 Hz, 1H, 5'-H), 8.11 (dd, J = 1.5 Hz, J = 7.8 Hz, 1H, 3'-H), 8.19 (d, J = 3.4 Hz, 1H, 2-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 51.63 (CH₃), 124.19 (C-3'), 124.72 (C-5), 128.65 (C-4'), 130.93 (C-3), 131.82 (C-1'), 132.39 (C-6'), 132.69 (C-5'), 134.16 (C-2), 139.18 (C-4), 148.61 (C-2'), 162.53 (C=O)

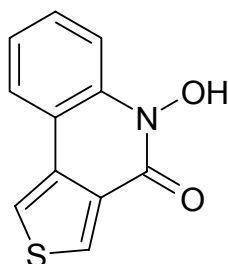
Zuordnung der Signale über HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): m/z (%) = 263 $[M]^{+\bullet}$ (1), 217 (100)

HPLC: t_s = 1.18 min (1)

| | | | | | |
|------------------|------|---------|--------|---------|---------|
| $C_{12}H_9NO_4S$ | Ber. | C 54.77 | H 3.42 | N 5.32 | S 12.18 |
| (263.3) | Gef. | C 54.65 | H 3.48 | N 5.619 | S 12.15 |

4,5-Dihydro-5-hydroxythieno[3,4-c]chinolin-4-on (36)



Darstellung: aus 0.62 g (2.35 mmol) **35** nach **AAV 1**

Ausbeute: 0.36 g (70.6 %)

Fast farblose Kristalle, Schmp.: 245 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3436 (OH), 1625, 1601 (C=O, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 231 nm (4.38), 245 (4.37), 256 (4.27), 264 (4.30), 311 (3.71), 319 (3.71)

1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 8-H), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 7-H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 6-H), 8.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 9-H), 8.45 (d, J = 3.1 Hz, 1H, 1-H), 8.57 (d, J = 3.1 Hz, 1H, 3-H), 11.08 (s, 1H, OH)

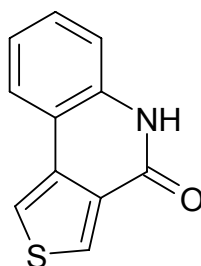
^{13}C -NMR ($[D_6]DMSO$) + DEPT: δ (ppm) = 113.40 (C-6), 115.75 (C-9a), 119.66 (C-1), 122.75 (C-8), 124.03 (C-9), 128.84 (C-7), 129.80 (C-3), 130.03 (C-3a), 134.35 (C-9b), 136.59 (C-5a), 154.15 (C-4)

MS (EI): m/z (%) = 217 $[M]^{+\bullet}$ (11), 201 (100)

HPLC: $t_s = 4.23$ min (2)

| | | | | | |
|------------------|------|---------|--------|--------|---------|
| $C_{11}H_7NO_2S$ | Ber. | C 60.84 | H 3.22 | N 6.45 | S 14.76 |
| (217.2) | Gef. | C 60.61 | H 3.27 | N 6.48 | S 14.71 |

4,5-Dihydrothieno[3,4-c]chinolin-4-on (37)



Darstellung: aus 1.25 g (4.75 mmol) **35** nach **AAV 2**

Ausbeute: 0.94 g (98.4 %)

Fast farblose Kristalle, Schmp.: 256 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3434 (NH), 1669, 1590 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 230 nm (4.25), 238 (4.27), 248 (4.17), 258 (4.15), 304 (3.48), 353 (3.23)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 7.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, 8-H), 7.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 6-H), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, 7-H), 8.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 9-H), 8.42 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, 1-H), 8.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 3-H), 11.23 (s, 1H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$) + DEPT: δ (ppm) = 115.98 (C-6), 116.52 (C-9a), 119.10 (C-1), 122.18 (C-8), 123.99 (C-9), 128.52 (C-7), 130.04 (C-3), 130.80 (C-3a), 136.22 (C-9b), 136.25 (C-5a), 158.09 (C-4)

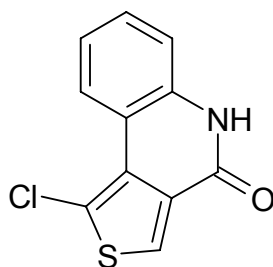
Zuordnungen der Signale über HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): m/z (%) = 201 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (100)

HPLC: $t_s = 0.71$ min (1)

| | | | | |
|----------------|------|---------|--------|--------|
| $C_{11}H_7NOS$ | Ber. | C 65.67 | H 3.48 | N 6.96 |
| (201.2) | Gef. | C 65.40 | H 3.52 | N 7.17 |

1-Chlor-4,5-dihydrothieno[3,4-c]chinolin-4-on (38)



Darstellung: aus 0.60 g (3 mmol) **37** nach **AAV 3 (Methode A)**

Ausbeute: 0.16 g (24.0 %)

Fast farblose Kristalle, Schmp.: 286 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3437 (NH), 1685, 1665 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 249 nm (4.51), 262 (4.33), 318 (3.79)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 7.24 (dt, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 1H, 8-H), 7.32 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 1H, 6-H), 7.45 (dt, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 1H, 7-H), 8.44 (s, 1H, 3-H), 8.62 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 1H, 9-H), 11.32 (s, 1H, NH)

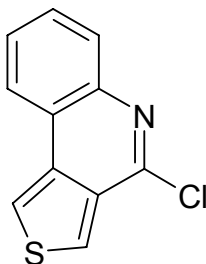
$^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$) + DEPT: δ (ppm) = 115.60 (C-9a), 116.30 (C-6), 122.20 (C-1), 122.24 (C-8), 123.46 (C-9), 127.86 (C-7), 129.27 (C-3), 129.60 (C-3a), 130.61 (C-9b), 136.74 (C-5a), 157.02 (C-4)

MS (EI): m/z (%) = 235 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (60), 201 (100)

HPLC: $t_s = 1.74$ min (1)

| | | | | | |
|------------------|------|---------|--------|--------|---------|
| $C_{11}H_6ClNOS$ | Ber. | C 56.07 | H 2.55 | N 5.95 | S 13.61 |
| (235.7) | Gef. | C 56.58 | H 2.72 | N 5.86 | S 13.73 |

4-Chlorthieno[3,4-c]chinolin (39)



Darstellung: aus 0.60 g (3.0 mmol) **37** nach **AAV 3 (Methode B)**

Ausbeute: 0.65 g (98.9 %)

Farblose Kristalle, Schmp.: 136 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1583 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 252 nm (4.39), 270 (4.49), 312 (3.74), 324 (3.75)

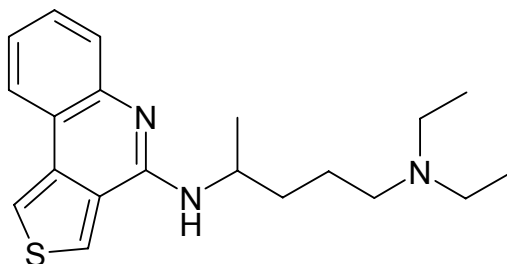
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.46 (dt, J = 1.6 Hz, J = 7.6 Hz, 1H, 8-H), 7.51 (dt, J = 1.6 Hz, J = 7.6 Hz, 1H, 7-H), 7.85 (dd, J = 1.6 Hz, J = 7.6 Hz, 1H, 6-H), 8.00 (d, J = 3.2 Hz, 1H, 1-H), 8.04 (dd, J = 1.6 Hz, J = 7.6 Hz, 1H, 9-H), 8.13 (d, J = 3.2 Hz, 1H, 3-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 117.45 (C-6), 122.45 (C-9a), 123.16 (C-1), 125.68 (C-8), 127.67 (C-9), 128.56 (C-7), 128.95 (C-3), 131.44 (C-3a), 136.91 (C-9b), 142.39 (C-5a), 146.40 (C-4)

MS (EI): m/z (%) = 219 [M]⁺• (100)

HPLC: t_s = 2.84 min (1)

| | | | | | |
|-------------------------------------|------|---------|--------|--------|---------|
| C ₁₁ H ₆ ClNS | Ber. | C 60.15 | H 2.73 | N 6.37 | S 14.60 |
| (219.7) | Gef. | C 59.86 | H 2.83 | N 6.50 | S 14.59 |

(R,S)-*N*⁴-(Thieno[3,4-*c*]quinolin-4-yl)-*N*¹,*N*¹-diethyl-1,4-pentandiamin (40)

Darstellung: aus 0.44 g (2 mmol) **39** und 0.67 g (4.2 mmol) (R,S) *N*¹,*N*¹-Diethyl-1,4-pentandiamin nach **AAV 4 (Methode A)**; FC: EtOAc / Petroläther / HNEt₂ 12:6:1

Ausbeute: 0.29 g (42.4 %)

Gelbes Öl

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3332 (NH), 1584, 1556 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 236 nm (4.35), 250 (4.26), 264 (4.23), 272 (4.40), 283 (4.31), 317 (3.77), 332 (3.84)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH₂CH₃), 1.33 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃), 1.56-1.72 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, N(CH₂)), 2.51 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H, CH₂CH₃), 4.57 (m_c, 1H, CH), 5.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, NH), 7.19 (dt, *J* = 1.2 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, 8'-H), 7.41 (dt, *J* = 1.2 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, 7'-H), 7.63 (dd, *J* = 1.2 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, 6'-H), 7.74 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, 1'-H), 7.92 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, 3'-H), 7.96 (dd, *J* = 1.2 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, 9'-H)

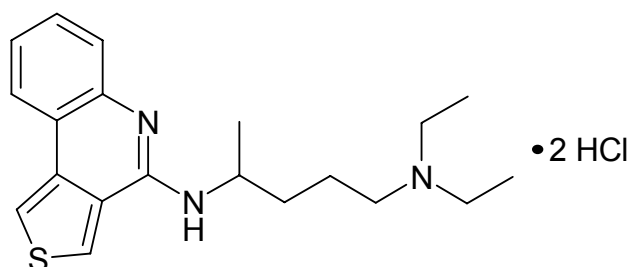
¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 11.45 (CH₂CH₃), 21.09 (CH₃), 23.71 (C-2), 35.11 (C-3), 45.91 (C-4), 46.82 (CH₂CH₃), 52.88 (C-1), 116.12 (C-6'), 119.12 (C-1'), 119.85 (C-9a'), 122.29 (C-8'), 122.76 (C-9'), 126.44 (C-7'), 127.02 (C-3a'), 128.15 (C-3'), 137.95 (C-9b'), 144.87 (C-5a'), 149.92 (C-4')

MS (EI): *m/z* (%) = 341 [M]⁺• (18), 86 (100)

HPLC: *t*_s = 0.68 min (1)

C₂₀H₂₇N₃S (341.5)

(*R,S*)-*N*⁴-(Thieno[3,4-*c*]chinolin-4-yl)-*N*¹,*N*¹-diethyl-1,4-pentandiamin-dihydrochlorid (41)



Darstellung: aus 0.13 g (0.40 mmol) **40** nach **AAV 8 (Methode A)**

Ausbeute: 0.15 g (90.6 %)

Fast farblose Kristalle, Schmp.: 98 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3428 (NH), 1639, 1610 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 239 (4.31), 251 (4.33), 264 (4.21), 272 (4.32), 282 (4.21),
318 (3.71), 332 (3.76)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.21 (t, J = 6.9 Hz, 6H, CH₂CH₃), 1.42 (d, J = 5.8 Hz, 3H, CH₃), 1.82 – 2.04 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.09 (s, 6H, N(CH₂)₃), 5.08 (s, 1H, CH), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 8'-H), 7.55 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 7'-H), 8.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 6'-H), 8.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 9'-H), 8.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H, 1'-H), 9.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H, 3'-H), 10.36 (s, 1H, N¹-H), 10.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H, N⁴-H), 12.77 (s, 1H, N⁵-H)

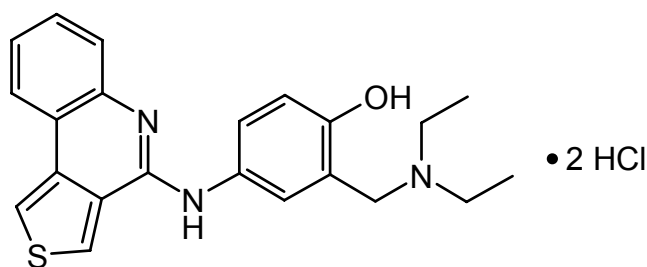
¹³C-NMR ([D₆]DMSO) +DEPT: δ (ppm) = 8.35 (CH₂CH₃), 8.43 (CH₂CH₃), 19.72 (C-2), 19.98 (CH₃), 31.86 (C-3), 45.99 (CH₂CH₃), 48.98 (C-4), 50.23 (C-1), 117.50 (C-9a'), 118.80 (C-6'), 120.45 (C-1'), 122.84 (C-3a'), 123.94 (C-8'), 125.15 (C-9'), 128.82 (C-7'), 132.25 (C-3'), 133.21 (C-9b'), 134.43 (C-5a'), 148.19 (C-4')

MS (EI): m/z (%) = 341 [M]⁺ (34), 86 (100)

HPLC: ts = 2.71 min (2)

C₂₀H₂₉Cl₂N₃S (414.4)

4-(Thieno[3,4-c]chinolin-4-yl)amino-2-diethylaminomethylphenol-dihydrochlorid (42a)



Darstellung: aus 0.37 g (1.7 mmol) **39** und 0.46 g (1.7 mmol) 4-Amino-2-diethylaminomethylphenol-dihydrochlorid nach **AAV 5**

Aufarbeitung: Der verbleibende Rückstand wird einer FC (Eluent: MeOH / CH₂Cl₂ 1:4) unterworfen und nach Einengen des Fließmittels wird in die entsprechenden Fraktionen trockenes HCl eingeleitet.

Ausbeute: 0.20 g (26.1 %)

Gelbe Kristalle, Schmp.: 244 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3427 (OH, NH), 1632 (C=N)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 251 nm (4.44), 279 (4.25), 323 (3.88), 339 (3.97), 355 (3.98)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 6H, CH₂CH₃), 2.63 (q, J = 7.1 Hz, 4H, CH₂CH₃), 3.78 (s, 2H, ArCH₂), 6.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 6-H), 7.21 (t, J = 6.8 Hz, 1H, 8'-H), 7.39 (t, J = 6.8 Hz, 1H, 7'-H), 7.48 (d, J = 6.8 Hz, 1H, 6'-H), 7.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H, 9'-H), 7.88 (s, 1H, 3-H), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 5-H), 8.49 (d, J = 3.0 Hz, 1H, 1'-H), 9.09 (d, J = 3.0 Hz, 1H, 3'-H), 9.49 (s, 1H, NH), 10.10 (s, 1H, NH_{tert. Amin}), 10.62 (s, 1H, OH), 12.00 (s, 1H, N⁵-H)

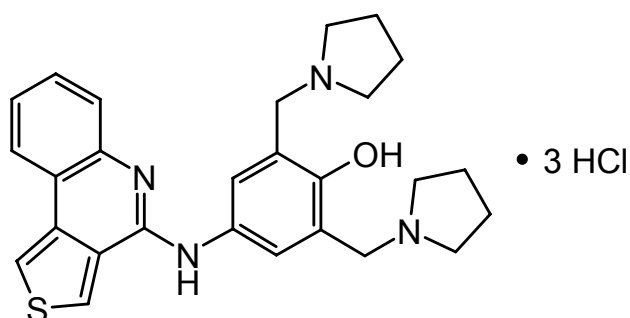
¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 10.99 (CH₃), 45.89 (N(CH₂)₂), 54.84 (ArCH₂), 114.90 (C-6'), 117.47 (C-5), 120.05 (C-9a'), 121.22 (C-3), 121.83 (C-2), 122.09 (C-1'), 122.57 (C-6), 123.19 (C-3a'), 123.28 (C-8'), 126.04 (C-9'), 126.48 (C-7'), 127.95 (C-3'), 132.31 (C-9b'), 137.16 (C-4), 143.86 (C-5a'), 148.27 (C-1), 152.60 (C-4')

MS (EI): m/z (%) = 377 $[M]^{+*}$ (67), 275 (100)

HPLC: t_s = 7.99 min (2)

$C_{22}H_{25}Cl_2N_3OS$ (450.4)

4-(Thieno[3,4-c]chinolin-4-yl)-amino-2,6-bis(pyrrolidinomethyl)phenol-trihydrochlorid (42b)



Darstellung: aus 0.33 g (1.5 mmol) **39** und 0.58 g (1.5 mmol) 4-Amino-2,6-bis(dipyrrolidinomethyl)phenol-trihydrochlorid nach **AAV 5**

Aufarbeitung: Der verbleibende Rückstand mit einer Mischung aus n-Hexan / EtOAc / EtOH abs. (1:1:1) umkristallisiert. Die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und mit n-Hexan gewaschen.

Ausbeute: 0.42 g (49.4 %)

Fast farblose Kristalle, Schmp.: ab 235 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3410 (NH, OH), 1630, 1596 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 251 nm (4.50), 277 (4.20), 345 (3.94)

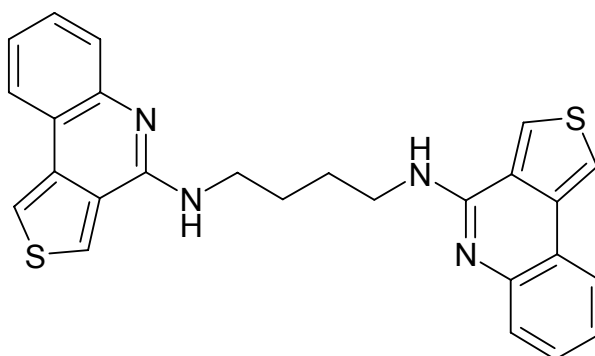
1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 1.92 ($s_{br.}$, 4H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.04 ($s_{br.}$, 4H, $N(CH_2CH_2)_2$), 3.24 ($s_{br.}$, 4H, $N(CH_2CH_2)_2$), 3.54 ($s_{br.}$, 4H, $N(CH_2CH_2)_2$), 4.54 (s, 4H, $ArCH_2$), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 8'-H), 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 7'-H), 7.95 (s, 2H, 3-H, 5-H), 8.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 6'-H), 8.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 9'-H), 8.80 (s, 1H, 1'-H), 9.86 (s, 1H, 3'-H), 10.44 (s, 1H, NH), 10.89 (s, 2H, $NH_{Pyrrolidin}$), 12.54 (s, 2H, OH, $N^{5'}-H$)

MS (EI): m/z (%) = 458 $[M]^{+}$ (22), 318 (100)

HPLC: t_s = 16.30 min (2)

$C_{27}H_{33}Cl_3N_4OS$ (568.0)

N^1, N^4 -Bis(thieno[3,4-*c*]chinolin-4-yl)butan-1,4-diamin • 2.5 H_2O (43)



Darstellung: aus 0.33 g (1.5 mmol) **39** und 0.14 g (1.6 mmol) 1,4-Butandiamin nach **AAV 4 (Methode B)**; FC: EtOAc / Petroläther / $HNEt_2$ 12:6:1

Ausbeute: 0.38 g (55.8 %)

Gelbe Kristalle, Schmp.: 251 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3377, 3320 (NH), 1556, 1528 (C=N, C=C)

UV ($CHCl_3$): λ_{max} (lg ϵ) = 241 nm (4.54), 251 (4.45), 275 (4.65), 285 (4.61), 319 (3.99), 333 (4.07), 346 (3.97)

1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 1.85 (s, 4H, 2-H, 3-H), 3.67 (s, J = 4H, 1-H, 4-H), 7.14 (t, J = 7.3 Hz, 2H, 8'-H, 8''-H), 7.33 (t, J = 7.3 Hz, 2H, 7'-H, 7''-H), 7.44 (d, J = 7.3 Hz, 2H, 6'-H, 6''-H), 7.51 (s, 2H, N^1 -H, N^4 -H), 8.09 (d, J = 7.3 Hz, 2H, 9'-H, 9''-H), 8.40 (s, 2H, 1'-H, 1''-H), 8.55 (s, 2H, 3'-H, 3''-H)

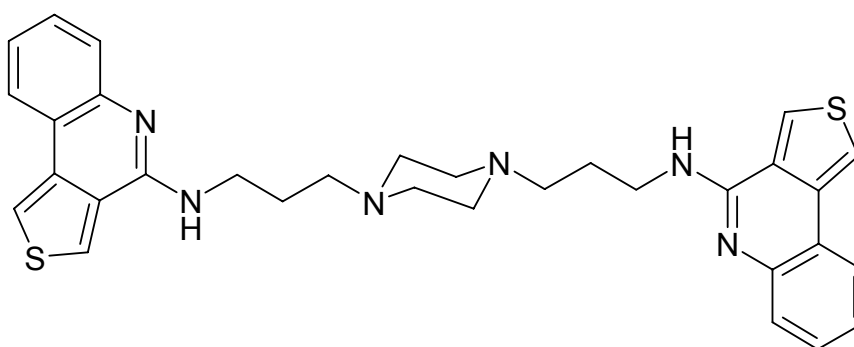
^{13}C -NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 26.69 (C-2, C-3), 40.07 (C-1, C-4), 117.20 (C-6', C-6''), 119.49 (C-9a', C-9a''), 121.54 (C-1', C-1''), 122.22 (C-8', C-8''), 123.19 (C-9', C-9''), 125.62 (C-7', C-7''), 126.52 (C-3a', C-3a''), 127.83 (C-3', C-3''), 137.04 (C-9b', C-9b''), 144.70 (C-5a', C-5a''), 150.70 (C-4', C-4'')

MS (EI): m/z (%) = 454 [M]⁺• (6), 254 (100)

HPLC: t_s = 22.67 min (2)

| | | | | | |
|--|------|---------|--------|---------|---------|
| C ₂₆ H ₂₂ N ₄ S ₂ • 2.5 H ₂ O | Ber. | C 62.52 | H 5.41 | N 11.22 | S 12.84 |
| (499.6) | Gef. | C 62.74 | H 5.23 | N 11.23 | S 12.50 |

1,4-Bis{(3-thieno[3,4-c]chinolin-4-yl)aminopropyl}piperazin (44)



Darstellung: aus 0.33 g (1.5 mmol) **39** und 0.30 g (1.5 mmol) *N,N'*-Bis(3-amino-propyl)piperazin nach **AAV 4 (Methode B)**; FC: MeOH / EtOAc / HNEt₂ 14:2:1 (als 1. Fraktion eluiert **44**, als 2. Fraktion **49**)

Ausbeute: 0.31 g (36.5 %)

Gelbe Kristalle, Schmp.: 195 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3399 (NH), 1648, 1557 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 250 nm (4.39), 264 (4.31), 272 (4.42), 281 (4.31), 317 (3.83), 331 (3.88)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_5]\text{Pyridin}$): δ (ppm) = 2.28 (m_c , $J = 6.6$ Hz, 4H, 2-H, 2'-H), 2.92 (t, $J = 6.6$ Hz, 4H, 1-H, 1'-H), 3.04 (s, 8H, $\text{H}_{\text{Piperazin}}$), 4.08 (t, $J = 6.6$ Hz, 4H, 3-H, 3'-H), 7.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, 8''-H, 8'''-H), 7.51 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, 7''-H, 7'''-H), 7.62 (s, 2H, NH), 8.15 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, 6''-H, 6'''-H), 8.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, 9''-H, 9'''-H), 8.31 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H, 1''-H, 1'''-H), 9.19 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H, 3''-H, 3'''-H)

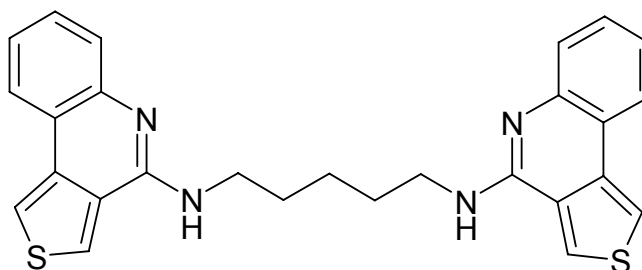
$^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_5]\text{Pyridin}$) + DEPT: δ (ppm) = 25.46 (C-2, C-2'), 39.36 (C-1, C-1'), 51.34 (C-Piperazin), 55.20 (C-3, C-3'), 117.46 (C-6'', C-6'''), 120.36 (C-9a'', C-9a'''), 122.91 (C-1'', C-1'''), 122.96 (C-3a'', C-3a'''), 123.81 (C-8'', C-8'''), 123.97 (C-9'', C-9'''), 125.76 (C-7'', C-7'''), 128.62 (C-3'', C-3'''), 137.88 (C-9b'', C-9b'''), 150.21 (C-5a'', C-5a'''), 151.46 (C-4'', C-4''')

MS (EI): m/z (%) = 566 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (4), 270 (100)

HPLC: $t_s = 6.57$ min (2)

$\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{S}_2$ (566.8)

N^1, N^5 -Bis(thieno[3,4-*c*]chinolin-4-yl)pentan-1,5-diamin (45)



Darstellung: aus 0.33 g (1.5 mmol) **39** und 0.15 g (1.5 mmol) 1,5-Pentandiamin nach **AAV 4 (Methode B)**; FC: EtOAc / Petroläther / HNEt_2 12:6:1

Ausbeute: 0.17 g (24.2 %)

Gelbe Kristalle, Schmp.: 189 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3431 (NH), 1645, 1613 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 251 nm (4.48), 272 (4.50), 281 (4.40), 332 (3.99)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 1.58 – 1.64 (m, 2H, 3-H), 1.81 – 1.88 (m, 4H, 2-H, 4-H), 3.70 (m, 4H, 1-H, 5-H), 7.23 (t, J = 7.4 Hz, 2H, 8'-H, 8''-H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H, 7'-H, 7''-H), 7.69 (d, J = 7.4 Hz, 2H, 6'-H, 6''-H), 8.14 (d, J = 7.4 Hz, 2H, 9'-H, 9''-H), 8.49 (d, J = 2.8 Hz, 2H, 1'-H, 1''-H), 8.58 – 8.80 (m, 2H, N¹-H, N⁵-H), 8.99 (s, 2H, 3'-H, 3''-H)

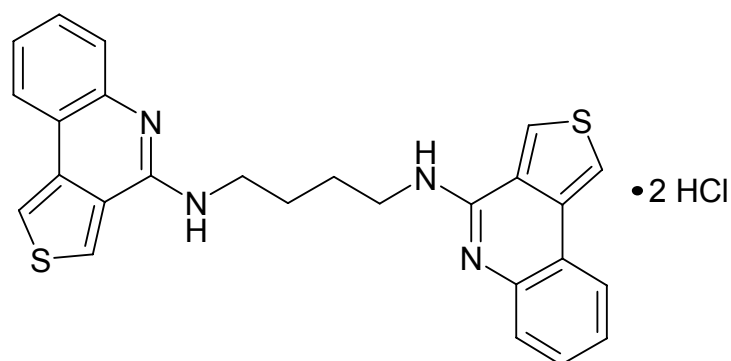
$^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$) +DEPT: δ (ppm) = 23.95 (C-3), 28.06 (C-2, C-4), 40.96 (C-1, C-5), 117.51 (C-6', C-6''), 118.39 (C-1', C-1''), 118.68 (C-9a', C-9a''), 122.80 (C-8', C-8''), 123.00 (C-9', C-9''), 123.44 (C-7', C-7''), 125.02 (C-3a', C-3a''), 128.17 (C-3', C-3''), 135.94 (C-9b', C-9b''), 149.91 (C-5a', C-5a'', C-4', C-4'')

MS (EI): m/z (%) = 468 $[\text{M}]^{+}$ (3), 267 (100)

HPLC: t_s = 21.48 min (2)

$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{S}_2$ (468.6)

N^1, N^4 -Bis(thieno[3,4-*c*]chinolin-4-yl)-butan-1,4-diamin-dihydrochlorid (46)



Darstellung: aus 0.22 g (0.50 mmol) **43** nach **AAV 8 (Methode B)**; LM: 60 ml DMF (Fällungsintensivierung durch H_2O)

Ausbeute: 0.12 g (45.5 %)

Gelbe Kristalle, Schmp.: ab 215 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3410 (NH), 1643, 1612 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 242 nm (4.57), 251 (4.60), 264 (4.44), 270 (4.46), 318 (3.93), 332 (3.96)

¹H-NMR (CDCl₃ + F₃CCOOH): δ (ppm) = 2.18 (s, 4H, 2-H, 3-H), 3.90 (s, 4H, 1-H, 4-H), 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H, 8'-H, 8''-H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 2H, 7'-H, 7''-H), 7.90 (d, J = 7.4 Hz, 2H, 6'-H, 6''-H), 7.95 (d, J = 7.4 Hz, 2H, 9'-H, 9''-H), 8.03 (s, 2H, 1'-H, 1''-H), 8.88 (s, 2H, 3'-H, 3''-H), 9.12 (s, 2H, N¹-H, N⁴-H), 10.49 (s, 2H, N⁵-H, N^{5''}-H)

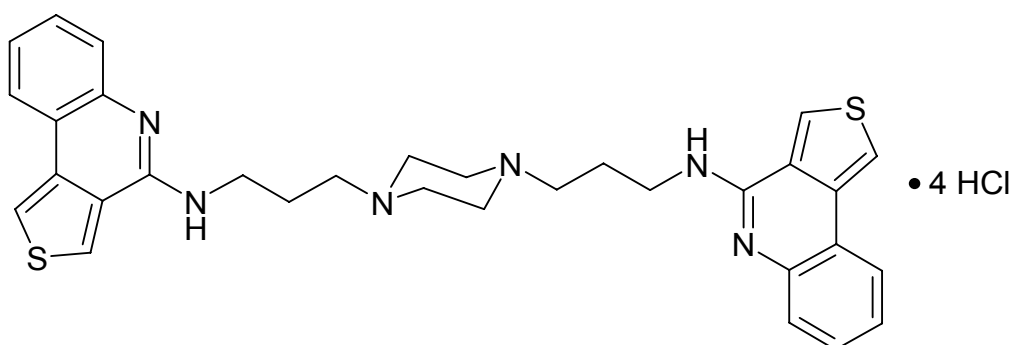
¹³C-NMR (CDCl₃ + F₃CCOOH) + DEPT: (ppm) = 25.02 (C-2, C-3), 42.67 (C-1, C-4), 117.74 (C-9a', C-9a''), 118.65 (C-6', C-6''), 119.28 (C-1', C-1''), 121.81 (C-3a', C-3a''), 123.72 (C-8', C-8''), 126.53 (C-9', C-9''), 129.79 (C-7', C-7''), 130.92 (C-3', C-3''), 131.93 (C-9b', C-9b''), 134.93 (C-5a', C-5a''), 149.27 (C-4', C-4'')

MS (EI): m/z (%) = 454 [M]⁺• (4), 200 (100)

HPLC: t_s = 5.64 min (2)

C₂₆H₂₄Cl₂N₄S₂ (527.5)

1,4-Bis{(3-thieno[3,4-c]chinolin-4-yl)-aminopropyl}piperazintetrahydrochlorid (47)



6. Experimenteller Teil

Darstellung: aus 0.28 g (0.5 mmol) **44** nach **AAV 8 (Methode B)**; LM: 500 ml CHCl₃; (Fällungsintensivierung mit Et₂O)

Ausbeute: 0.10 g (28.1 %)

Fast farblose Kristalle, Schmp.: 233 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3409 (NH), 1649, 1614 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 231 nm (4.55), 243 (4.62), 251 (4.71), 265 (4.48), 318 (3.95), 334 (4.00)

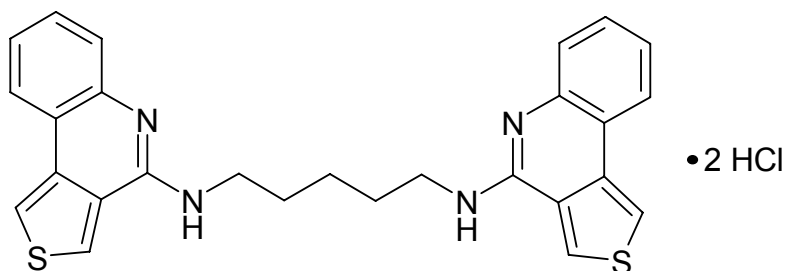
¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.17-2.20 (m, 4H, 2'-H, 2''-H), 3.10 (s, 4H, 1-H, 1'-H), 3.21 (s, 8H, H_{Piperazin}), 4.02 (t, J = 6.7 Hz, 4H, 3-H, 3'-H), 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 2H, 8''-H, 8'''-H), 7.53 (t, J = 7.7 Hz, 2H, 7''-H, 7'''-H), 8.22 (d, J = 7.7 Hz, 2H, 6''-H, 6'''-H), 8.28 (d, J = 7.7 Hz, 2H, 9''-H, 9'''-H), 8.61 (d, J = 3.0 Hz, 2H, 1''-H, 1'''-H), 9.59 (d, J = 3.0 Hz, 2H, 3''-H, 3'''-H), 10.73 (s, 4H, NH, NH_{Piperazin}), 12.63 (s, 2H, N^{5''}-H, N^{5'''}-H)

MS (EI): m/z (%) = 566 [M]⁺• (4), 270 (100)

HPLC: t_s = 1.83 min (2)

C₃₂H₃₈Cl₄N₆S₂ (712.6)

N¹,N⁵-Bis(thieno[3,4-c]chinolin-4-yl)-pentan-1,5-diamin-dihydrochlorid (48)



Darstellung: aus 0.17 g (0.36 mmol) **45** nach **AAV 8 (Methode B)**; LM: 60 ml DMF (Fällungsintensivierung durch H₂O)

Ausbeute: 0.13 g (66.9 %)

Gelbe Kristalle, Schmp.: 130 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3424 (NH), 1642, 1609 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 242 nm (4.50), 251 (4.54), 271 (4.44), 279 (4.32), 318 (3.87), 332 (3.92)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.65 – 1.70 (m, 2H, 3-H), 1.89 – 1.96 (m_c, 4H, 2-H, 4-H), 3.91 – 3.96 (m, 4H, 1-H, 5-H), 7.40 (dt, J = 0.9 Hz, J = 7.8 Hz, 2H, 8'-H, 8''-H), 7.51 (dt, J = 0.9 Hz, J = 7.8 Hz, 2H, 7'-H, 7''-H), 8.21 (dd, J = 0.9 Hz, J = 7.8 Hz, 2H, 6'-H, 6''-H), 8.27 (dd, J = 0.9 Hz, J = 7.8 Hz, 2H, 9'-H, 9''-H), 8.66 (d, J = 3.0 Hz, 2H, 1'-H, 1''-H), 9.71 (d, J = 3.0 Hz, 2H, 3'-H, 3''-H), 10.75 (t, J = 5.7 Hz, 2H, N¹-H, N⁵-H), 12.37 (s, 2H, N⁵'-H, N⁵''-H)

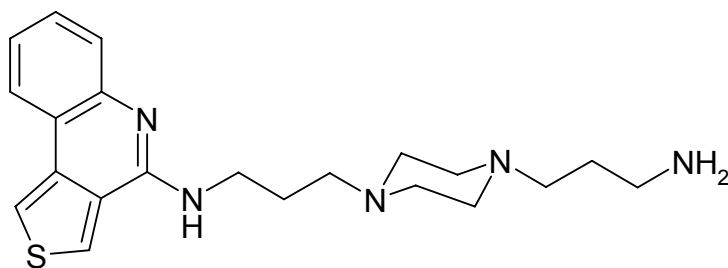
¹³C-NMR ([D₆]DMSO) +DEPT: δ (ppm) = 23.20 (C-3), 27.23 (C-2, C-4), 42.41 (C-1, C-5), 117.43 (C-9a', C-9a''), 118.59 (C-6', C-6''), 120.61 (C-1', C-1''), 122.71 (C-3a', C-3a''), 123.96 (C-8', C-8''), 125.13 (C-9', C-9''), 128.86 (C-7', C-7''), 131.59 (C-3', C-3''), 132.98 (C-9b', C-9b''), 134.21 (C-5a', C-5a''), 148.62 (C-4', C-4'')

MS (EI): m/z (%) = 468 [M]⁺ (3), 267 (100)

HPLC: ts = 23.72 min (2)

C₂₇H₂₆Cl₂N₄S₂ (541.6)

***N*-{3-[4-(3-aminopropyl)-1-piperazinyl]propyl}-*N*-thieno[3,4-*c*]chinolin-4-yl-amin (49)**



Darstellung: aus 0.33 g (1.5 mmol) **39** und 0.30 g (1.5 mmol) *N,N'*-Bis(3-amino-propyl)piperazin nach **AAV 4 (Methode B)**; FC: MeOH / EtOAc / HNEt₂ 14:2:1 (als 1. Fraktion eluiert **44**, als 2. Fraktion **49**)

Ausbeute: 0.15 g (26.1 %)

Gelbe Kristalle, Schmp.: 57 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3290 (NH₂, NH), 1584, 1558 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 250 nm (4.22), 264 (4.18), 272 (4.34), 281 (4.25), 317 (3.72), 330 (3.79)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.63-1.70 (m, 2H, 2'-H), 1.83-1.92 (m, 4H, 2-H, 3'-H), 2.45 (t, J = 7.4 Hz, 2H, 1'-H), 2.57-2.60 (m, 8H, H_{Piperazin}), 2.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H, 3-H), 2.98-3.02 (m, 2H, NH₂), 3.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H, 1-H), 6.98 (s, 1H, NH), 7.19 (dt, J = 1.2 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, 8''-H), 7.41 (dt, J = 1.2 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, 7''-H), 7.64 (dd, J = 1.2 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, 6''-H), 7.87 (d, J = 2.9 Hz, 1H, 1''-H), 7.93 (d, J = 2.9 Hz, 1H, 3''-H), 7.97 (dd, J = 1.2 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, 9''-H)

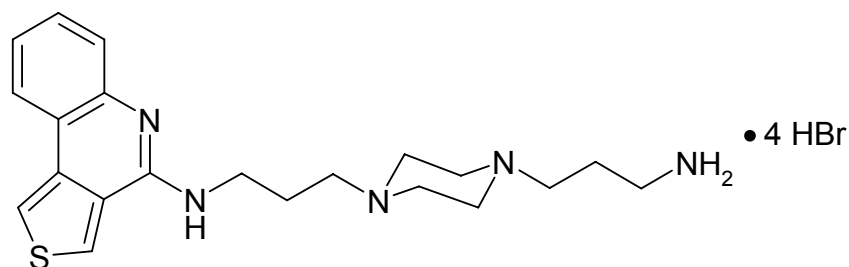
¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 24.65 (C-2'), 29.40 (C-2), 40.68 (C-1'), 41.64 (C-3), 53.39 (C-Piperazin), 56.66 (C-3'), 58.28 (C-1), 116.02 (C-6''), 119.79 (C-1'', C-9a''), 122.25 (C-8''), 122.82 (C-9''), 126.18 (C-7''), 127.18 (C-3a''), 128.21 (C-3''), 137.82 (C-9b''), 144.89 (C-5a''), 150.93 (C-4'')

MS (EI): m/z (%) = 383 [M]⁺• (8), 270 (100)

HPLC: t_s = 0.68 min (1)

C₂₁H₂₉N₅S (383.6)

***N*-{3-[4-(3-aminopropyl)-1-piperazinyl]propyl}-*N*-thieno[3,4-*c*]chinolin-4-yl-amin-tetrahydrobromid (50)**



Darstellung: 0.11 g (0.3 mmol) **49** werden in 5 ml EtOH abs. gelöst und 0.2 ml (1.2 mmol) HBr 47% zugetropft. Die entstehende Fällung wird durch Zusatz von 60 ml Et₂O intensiviert und danach der Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: 0.12 g (58.6 %)

Gelbe Kristalle, Schmp.: 172 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3409 (NH), 1645, 1611 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 231 nm (4.32), 243 (4.40), 252 (4.49), 266 (4.27), 318 (3.71), 334 (3.76)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.03 (s, 2H, 2'-H), 2.26 (s, 2H, 2-H), 2.92 (s, 2H, 3'-H), 3.34 (s, 2H, 1'-H), 3.49 (s, 2H, 3-H), 3.63 (s, 8H, H_{Piperazin}), 3.85 (s, 2H, NH₂), 3.92 (s, 2H, 1-H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H, 8''-H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H, 7''-H), 7.97 (s, 2H, NH_{Piperazin}), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H, 6''-H), 8.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H, 9''-H), 8.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H, 1''-H), 9.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H, 3''-H), 10.35 (s, 1H, NH), 10.65 (s, 1H, NH₂ • HCl), 11.99 (s, 1H, N^{5''}-H)

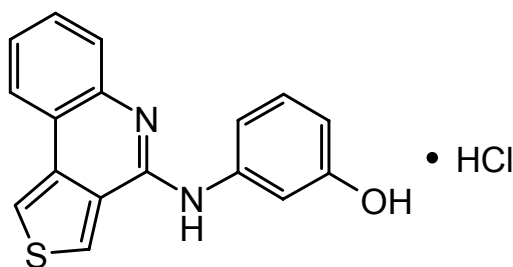
¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 22.47 (C-2'), 22.48 (C-2), 34.69 (C-1'), 35.54 (C-3), 36.18 (C-Piperazin), 39.66 (C-3'), 47.50 (C-1), 117.63 (C-9a''), 118.55 (C-6''), 121.00 (C-1''), 122.63 (C-3a''), 124.14 (C-8''), 125.51 (C-9''), 129.07 (C-7''), 131.63 (C-3''), 132.70 (C-9b''), 134.23 (C-5a''), 148.94 (C-4'')

MS (EI): m/z (%) = 383 [M]⁺ (6), 80 (100)

HPLC: t_s = 1.54 min (2)

C₂₁H₃₃Br₄N₅S (707.2)

3-(Thieno[3,4-c]chinolin-4-yl)-aminophenol-hydrochlorid (51)



Darstellung: aus 0.44 g (2.0 mmol) **39** und 0.44 g (4.0 mmol) 3-Aminophenol nach **AAV 6**

Ausbeute: 0.64 g (97.6 %)

Fast farblose Kristalle, Schmp.: 282 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3137 (OH, NH), 1639, 1606 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 248 nm (4.46), 278 (4.29), 324 (3.90), 339 (4.05), 354 (4.06)

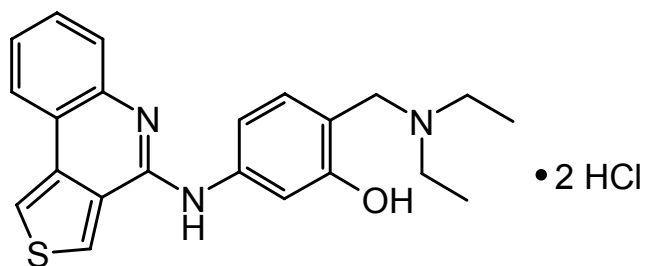
¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 6-H), 7.07 – 7.10 (m, 2H, 6'-H, 2-H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H, 5-H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 8'-H), 7.54 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 7'-H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 4-H), 8.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 9'-H), 8.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H, 1'-H), 9.84 (s, 1H, 3'-H), 10.14 (s, 1H, NH), 12.19 (s, 1H, OH), 12.35 (s, 1H, N^{5'}-H)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 112.53 (C-2), 115.30 (C-6), 115.79 (C-6'), 118.15 (C-3), 119.16 (C-1'), 120.39 (C-9a'), 120.62 (C-8'), 123.00 (C-3a'), 124.06 (C-9'), 125.53 (C-7'), 128.99 (C-5), 130.68 (C-3'), 132.50 (C-4), 134.94 (C-9b'), 135.53 (C-5a'), 148.31 (C-4'), 158.77 (C-1)

MS (EI): m/z (%) = 291 [M-H]⁺ (100)

HPLC: t_s = 10.72 min (2)

| | | | | |
|---|------|---------|--------|--------|
| C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ OS | Ber. | C 62.12 | H 3.96 | N 8.52 |
| (328.8) | Gef. | C 61.97 | H 4.06 | N 8.34 |

5-(Thieno[3,4-c]chinolin-4-yl)amino-2-diethylaminomethylphenol-dihydrochlorid (52)


Darstellung: aus 0.33 (1 mmol) **51** und 0.11 g (1.4 mmol) Diethylamin nach **AAV 7**

Ausbeute: 0.08 g (20.2 %)

Gelbe Kristalle, Schmp.: 223 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3418 (OH, NH), 1636, 1606 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 250 nm (4.45), 256 (4.44), 276 (4.25), 341 (4.04), 354 (4.06)

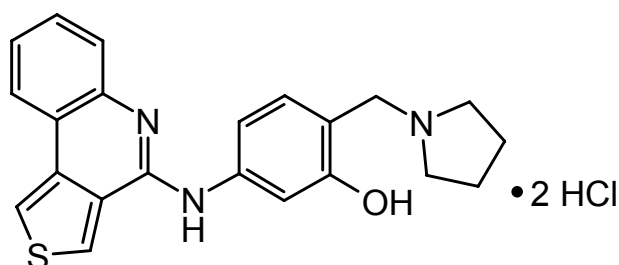
¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.32 (s, 6H, CH₂CH₃), 3.16 (s, 4H, CH₂CH₃), 4.29 (s, 2H, ArCH₂), 7.19 (d, J = 7.1 Hz, 1H, 6'-H), 7.31 (s, 1H, 6-H), 7.48 – 7.55 (m, 2H, 8'-H, 7'-H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H, 4-H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H, 3-H), 8.32 (d, J = 7.1 Hz, 1H, 9'-H), 8.77 (s, 1H, 1'-H), 9.67 (s, 1H, 3'-H), 10.38 (s, 1H, NH), 11.04 (s, 1H, NH_{tert.Amin}), 12.47 (s, 2H, OH, N⁵-H)

MS (ESI): m/z (%) = 378 [M+H]⁺ (5), 305 (100)

HPLC: t_s = 8.81 min (2)

C₂₂H₂₅Cl₂N₃OS (450.4)

5-(Thieno[3,4-c]chinolin-4-yl)amino-2-pyrrolidinomethylphenol-dihydrochlorid (53)



Darstellung: aus 0.30 g (0.9 mmol) **51** und 0.09 g (1.3 mmol) Pyrrolidin nach **AAV 7**

Ausbeute: 0.05 g (11.2 %)

Gelbe Kristalle, Schmp.: 219 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3433 (OH, NH), 1611, 1506 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 250 nm (4.38), 256 (4.38), 276 (4.20), 341 (3.99), 354 (4.03)

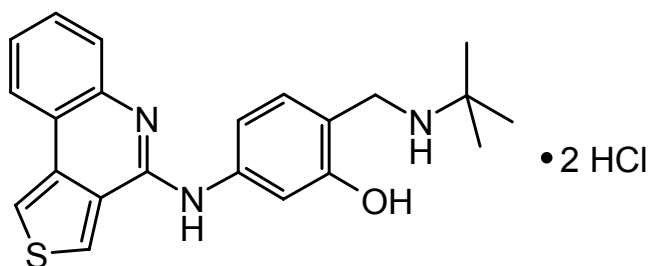
¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.99 (s_{br.}, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 3.18 (s_{br.}, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 4.24 (s, 2H, ArCH₂), 7.31 (t, J = 7.3 Hz, 1H, 8'-H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 4-H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H, 6'-H), 7.50 (t, J = 7.3 Hz, 1H, 7'-H), 7.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H, 9'-H), 8.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 3-H), 8.23 (s, 1H, 6-H), 8.56 (d, J = 2.9 Hz, 1H, 1'-H), 9.00 (d, J = 2.9 Hz, 1H, 3'-H), 9.36 (s, 1H, NH), 9.90 (s, 1H, NH_{Pyrrolidin}), 10.20 (s, 1H, OH), 10.90 (s, 1H, N^{5'}-H)

MS (ESI): m/z (%) = 376 [M+H]⁺ (100)

HPLC: t_s = 7.74 min (2)

C₂₂H₂₃Cl₂N₃OS (448.4)

5-(Thieno[3,4-c]chinolin-4-yl)amino-2-*tert*-butylaminomethylphenol-dihydrochlorid • 3.5 H₂O (54)



Darstellung: aus 0.25 g (0.75 mmol) **51** und 0.08 g (1.1 mmol) *tert*-Butylamin nach **AAV 7**

Ausbeute: 0.10 g (29.6 %)

Gelbe Kristalle, Schmp.: ab 199°C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3410 (OH, NH), 1637, 1593 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 248 nm (4.30), 273 (4.15), 351 (3.90)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.43 (s, 9H, *tert*-Butyl), 4.09 (s, 2H, ArCH₂), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.30 (s, 1H, 6-H), 7.48 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 8'-H), 7.55 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 7'-H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 4-H), 7.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 9'-H), 8.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 3-H), 8.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H, 1'-H), 9.07 (s, 2H, NH_{sek.Amin}), 9.85 (s, 1H, 3'-H), 10.89 (s, 1H, NH), 12.41 (s, 1H, OH), 12.56 (s, 1H, N⁵-H)

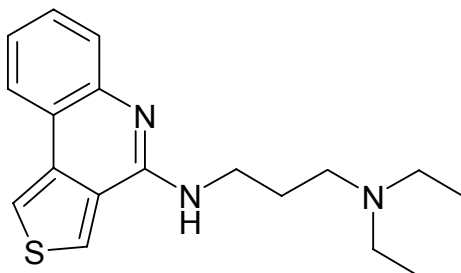
¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 25.07 (C(CH₃)₃), 38.94 (ArCH₂), 56.76 (C(CH₃)₃), 105.00 (C-2), 112.50 (C-9a'), 114.50 (C-3a'), 115.86 (C-4), 118.23 (C-6), 119.02 (C-6'), 119.31 (C-5), 120.67 (C-1'), 124.12 (C-8'), 125.71 (C-9', C-7'), 129.08 (C-3'), 132.40 (C-9b'), 133.23 (C-3), 135.00 (C-5a'), 149.50 (C-4'), 151.00 (C-1)

MS (ESI): m/z (%) = 378 [M+H]⁺ (100)

HPLC: t_s = 8.16 min (2)

| | | | | |
|--|------|---------|--------|--------|
| C ₂₂ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ OS • 3.5 H ₂ O | Ber. | C 51.46 | H 6.04 | N 8.19 |
| (513.4) | Gef. | C 51.52 | H 6.03 | N 8.39 |

***N*³-(Thieno[3,4-*c*]chinolin-4-yl)-*N*¹,*N*¹-diethyl-1,3-pentandiamin (55)**



Darstellung: aus 0.44 g (2 mmol) **39** und 0.55 g (4.2 mmol) *N*¹,*N*¹-Diethyl-1,3-propan-diamin nach **AAV 4 (Methode A)**; FC: EtOAc / Petroläther / HNEt₂ 12:6:1

Ausbeute: 0.54 g (86.3 %)

Gelbes Öl

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3254 (NH), 1557 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 238 nm (4.34), 250 (4.31), 262 (4.22), 271 (4.39), 281 (4.29), 318 (3.77), 331 (3.80)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, CH₂CH₃), 1.86 (m_c, 2H, 2-H), 2.61 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, CH₂CH₃), 2.67 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, 1-H), 3.79 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, 3-H), 7.18 (dt, *J* = 1.2 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, 8'-H), 7.40 (dt, *J* = 1.2 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, 7'-H), 7.65 (dd, *J* = 1.2 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, 6'-H), 7.71 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, 1'-H), 7.86 (s, 1H, NH), 7.90 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, 3'-H), 7.96 (dd, *J* = 1.2 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, 9'-H)

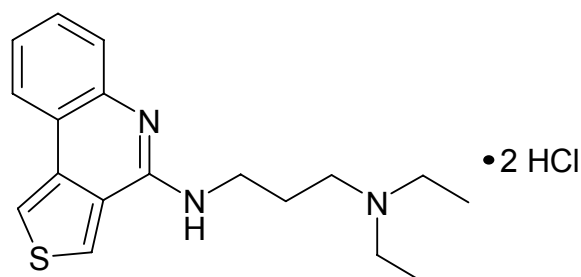
¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 11.85 (CH₂CH₃), 24.87 (C-2), 42.60 (C-3), 47.19 (CH₂CH₃), 53.64 (C-1), 115.94 (C-6'), 119.54 (C-1'), 119.83 (C-9a'), 122.05 (C-8'), 122.86 (C-9'), 126.15 (C-7'), 127.51 (C-3a'), 128.21 (C-3'), 137.88 (C-9b'), 145.20 (C-5a'), 151.10 (C-4')

MS (EI): *m/z* (%) = 313 [M]⁺• (22), 214 (100)

HPLC: *t*_s = 0.97 min (1)

C₁₈H₂₃N₃S (313.5)

***N*³-(Thieno[3,4-*c*]chinolin-4-yl)-*N*¹,*N*¹-diethyl-1,3-propandiamin-dihydrochlorid • 1 H₂O (56)**



Darstellung: aus 0.49 g (1.6 mmol) **55** nach **AAV 8 (Methode A)**

Ausbeute: 0.23 g (38.0 %)

Fast farblose Kristalle, Schmp.: 121 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3465, 3402 (NH), 1651, 1614 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 231nm (4.31), 242 (4.34), 250 (4.39), 263 (4.23), 271 (4.31), 280 (4.20), 318 (3.70), 332 (3.75)

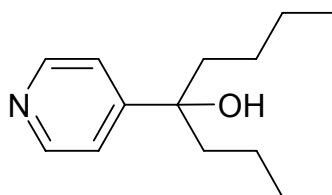
¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH₂CH₃), 2.20 - 2.23 (m_c, 2H, 2-H), 3.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H, CH₂CH₃), 3.33 (s, 2H, 1-H), 4.05 – 4.10 (m, 2H, 3-H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, 8'-H), 7.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, 7'-H), 8.26 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, 6'-H), 8.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, 9'-H), 8.70 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, 1'-H), 9.69 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, 3'-H), 10.49 (s, 1H, N³-H), 11.00 (s, 1H, N¹-H), 12.82 (s, 1H, N⁵-H)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) +DEPT: δ (ppm) = 8.47 (CH₂CH₃), 22.63 (C-2), 40.06 (C-3), 46.31 (CH₂CH₃), 48.10 (C-1), 117.57 (C-9a'), 118.75 (C-6'), 120.58 (C-1'), 122.89 (C-3a'), 123.95 (C-8'), 125.22 (C-9'), 128.84 (C-7'), 131.68 (C-3'), 133.13 (C-9b'), 134.31 (C-5a'), 148.82 (C-4')

MS (EI): *m/z* (%) = 313 [M]⁺ (24), 214 (100)

HPLC: *t*_s = 3.27 min (2)

| | | | | | |
|---|------|---------|--------|---------|--------|
| C ₁₈ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ S • 1 H ₂ O | Ber. | C 53.46 | H 6.67 | N 10.39 | S 7.93 |
| (404.4) | Gef. | C 53.04 | H 6.69 | N 10.41 | S 7.72 |

5-(4-Pyridyl)-5-nonanol (57)

Darstellung: 1.5 ml (10 mmol) Isonicotinsäureethylester werden in 125 ml THF gelöst, auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und 2.1 ml (21 mmol) *n*-Butyllithium-Lösung zugesetzt.

Nach 0.5 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird der Ansatz auf Raumtemperatur erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. Der Ansatz wird in 25 ml H_2O versetzt und mit insgesamt 300 ml CHCl_3 extrahiert. Die org. Phase wird i. Vak. eingengt und der Rückstand einer FC (Eluent: Aceton / CHCl_3 1:4) unterworfen.

Ausbeute: 0.49 g (22.0 %)

Farblose Kristalle, Schmp.: $113\text{ }^{\circ}\text{C}$ (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3179 (OH), 1605, 1555 (C=N, C=C)

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 251 nm (3.32), 256 (3.37), 261 (3.25)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.82 (t, J = 7.2 Hz, 6H, 1-H, 9-H), 0.92 – 1.03 (m, 2H, 4-H, 6-H), 1.17 – 1.27 (m, 4H, 2-H, 8-H), 1.27 – 1.37 (m, 2H, 4-H, 6-H), 1.76 – 1.84 (m, 4H, 3-H, 7-H), 3.32 (s, 1H, OH), 7.34 (dd, J = 1.6 Hz, J = 4.6 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 8.51 (dd, J = 1.6 Hz, J = 4.6 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 14.73 (C-1, C-9), 23.80 (C-2, C-8), 26.27 (C-3, C-7), 43.26 (C-4, C-6), 77.00 (C-5), 121.71 (C-3', C-5'), 149.98 (C-2', C-6'), 157.22 (C-4')

MS (EI): m/z (%) = 221 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (<1), 164 (100)

HPLC: t_{s} = 2.05 min (1)

| | | | | |
|---------------------------------------|------|---------|---------|--------|
| $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}$ | Ber. | C 75.96 | H 10.39 | N 6.33 |
| (221.3) | Gef. | C 75.78 | H 10.47 | N 6.24 |

Röntgenographische Daten:

| Allgemein | | Gitterkonstanten | | Zahl der Reflexe | |
|----------------|--|-------------------------------------|----------------|-------------------------------------|--------|
| Formel | C ₁₄ H ₂₃ NO | a (Å) | 10.4493(12) | gemessen | 16089 |
| M _r | 221.33 | b (Å) | 15.2392(16) | unabhängig | 2793 |
| Habitus | farbloses Prisma | c (Å) | 17.1463(18) | R _{int} | 0.0414 |
| Kristallgröße | 0.35 x 0.27 x 0.25 mm ³ | α (°) | 90 | Parameter | 149 |
| Kristallsystem | orthorhombisch | β (°) | 90 | Restraints | 0 |
| Raumgruppe | Pbca | γ (°) | 90 | wR2 (F ² , alle Reflexe) | 0.1208 |
| T (°C) | - 85 | V (Å ³) | 2730.4(5) | R1 (F, >2σ (F)) | 0.0404 |
| | | Z | 8 | S | 1.026 |
| | | D _x (Mg/m ³) | 1.077 | max. Δ ρ (eÅ ⁻³) | 0.432 |
| | | μ (mm ⁻¹) | 0.067 | | |
| | | F (000) | 976 | | |
| | | gemessener θ-Bereich | 2.38° - 26.37° | | |

7. Verzeichnis der Akronyme und Abkürzungen

| | |
|-----------------------|---|
| AAV | Allgemeine Arbeitsvorschrift |
| AcOH | Essigsäure |
| at-Komplex | negativ geladener Organometall-Komplex bzw. negativ geladener Komplex einer Lewis-Säure |
| Ber. | Berechnet |
| br. | breit |
| BuLi | Butyllithium |
| CDCl ₃ | Deuteriochloroform |
| CF ₃ COOD | Deuterotrifluoressigsäure |
| CI | Chemische Ionisation |
| COX | Cyclooxygenase |
| 2D | zweidimensional |
| Δ | erhitzen |
| δ | chemische Verschiebung |
| d | Dublett |
| DC | Dünnschichtchromatographie |
| dd | Dublett eines Dubletts |
| DEPT | Distortionless Enhancement by Polarization Transfer |
| DMF | Dimethylformamid |
| [D ₆]DMSO | Hexadeuterodimethylsulfoxid |
| dt | Dublett eines Triplets |
| ED ₅₀ | effektive Dosis; pharmakologische Dosis, bei der 50% der Probanden bzw. Versuchstiere eine bestimmte Wirkung zeigen |
| EI | Elektronenstoßionisation |
| ESI | Elektrospray-Ionisation |
| et al. | et alii (lat.: und andere) |
| Et ₂ O | Diethylether |
| EtOAc | Ethylacetat |
| EtOH | Ethanol |
| FC | Flashchromatographie |
| FT-IR | Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie |

| | |
|------------------------------------|---|
| Gef. | Gefunden |
| ges. | gesättigt |
| h | Stunde |
| HMQC | Heteronuclear Multiple Quantum Correlation |
| HPLC | High Performance Liquid Chromatography |
| HSQC | Heteronuclear Single Quantum Correlation |
| Hz | Hertz |
| IC ₅₀ | Inhibitor-Konzentration; Konzentration eines Wirkstoffs, bei der 50% der Versuchstiere im Wachstum gehemmt werden |
| IR | Infrarotspektroskopie |
| i. Vak. | im Vakuum |
| J | Kopplungskonstante [Hz] |
| λ | Wellenlänge [nm] |
| λ_{max} | Wellenlänge des Absorptionsmaximums |
| LOX | Lipoxygenase |
| m | Multipllett |
| m _c | Zentrum eines symmetrischen Multipletts |
| Me | Methyl |
| MeCN | Acetonitril |
| MeOH | Methanol |
| mmol | Millimol |
| MS | Massenspektrometrie |
| m/z | Masse pro Ladungseinheit |
| NaOAc | Natriumacetat |
| nm | Nanometer |
| NMR | Nuclear Magnetic Resonance |
| NOE | Nuclear Overhauser Enhancement (Kern Overhauser Effekt) |
| $\tilde{\nu}$ | Wellenzahl [cm ⁻¹] |
| PdCl ₂ (dppf) | [1,1'-Bis(diphenylphosphin)ferrocen]-palladium(II)-chlorid |
| Pd(PPh ₃) ₄ | Tetrakis(triphenylphosphin)-Palladium(0) |
| Ph. Eur. | Europäisches Arzneibuch |
| ppm | parts per million |
| q | Quartett |
| R | Reagenz des Arzneibuchs |

7. Verzeichnis der Akronyme und Abkürzungen

| | |
|-----------------|--|
| R _f | Retentionsfaktor |
| RT | Raumtemperatur |
| s | Singulett |
| Schmp. | Schmelzpunkt |
| t | Triplett |
| <i>t, tert.</i> | tertiär |
| t _m | Totzeit (Retentionszeit der mobilen Phase) |
| t _s | Nettoretentionszeit |
| θ | Beugungswinkel |
| TFA | Trifluoressigsäure |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TMS | Tetramethylsilan |
| TMP | 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin |
| UV | Ultraviolett-spektroskopie |
| Zers. | Zersetzung |

8. Literaturverzeichnis

- [1] J. Sachs, P. Malaney, The economic and social burden of malaria, *Nature* **2002**, 415, 680 - 685
- [2] R. W. Snow, C. A. Guerra, A. M. Noor, H. Y. Myint, S. I. Hay, The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria, *Nature* **2005**, 434, 214 - 217
- [3] I. Stock, Therapie der Malaria, *MMP* **2004**, 260 - 272
- [4] L. H. Miller, D. I. Baruch, K. Marsh, O. K. Doumbo, The pathogenetic basis of malaria, *Nature* **2002**, 415, 673 - 679
- [5] B. Greenwood, T. Mutabingwa, Malaria in 2002, *Nature* **2002**, 670 - 672
- [6] U. Wagner, Alle 40 Sekunden stirbt ein Kind an Malaria, *Pharm. Ztg.* **2002**, 147, 4958 - 4964
- [7] T. L. Richie, A. Saul, Progress and challenges for malaria vaccines, *Nature* **2002**, 415, 694 - 701
- [8] R. B. Woodward, W. E. Doering, The total Synthesis of Quinine, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 860 - 874
- [9] S. Barnard, D. F. Kelly, R. C. Storr, B. K. Park, The Effect of Fluorine Substitution on the Hepatotoxicity and Metabolism of Paracetamol in the Mouse, *Biochem. Pharmacol.* **1993**, 46, 841 - 849
- [10] J. L. Maggs, N. R. Kitteringham, B. K. Park, Drug Protein Conjugates-XIV. Mechanism of Formation of Protein Arylating Intermediates From Amodiaquine a Myelotoxin and Hepatotoxin in Man, *Biochem. Pharmacol.* **1988**, 37, 303 - 311
- [11] C. Hohmann, Neue Kombination gegen Malaria, *Pharm. Ztg.* **2002**, 147, 4724
- [12] B. Das, R. K. Jena, K. P. Swain, P. Parida, Emerging resistance of *Plasmodium falciparum* to artemisinin and related compounds, *J. Assoc. Physicians India* **2000**, 48, 443 - 444
- [13] J. Wiesner, A. Mitsch, M. Altenkämper, R. Ortmann, H. Jomaa, M. Schlitzer, Structure-activity relationships of novel anti-malarial agents part 8. Effect of different central aryls in biarylacryloylaminobenzophenones on antimalarial activity, *Die Pharmazie* **2003**, 58, 854 - 856

- [14] M. E. Patarroyo, R. Amador, P. Clavijo, A. Moreno, F. Guzman, P. Romero, R. Tascon, A. Franco, L. A. Murillo, G. Ponton, G. Trujillo, A synthetic vaccine protects humans against challenge with asexual blood stages of *Plasmodium falciparum* malaria, *Nature* **1988**, 332, 158 - 161
- [15] M. E. Patarroyo, P. Romero, M. L. Torres, P. Clavijo, A. Moreno, A. Martínez, R. Rodríguez, F. Guzman, E. Cabezas, Induction of protective immunity against experimental infection with malaria using synthetic peptides, *Nature* **1987**, 328, 629 - 632
- [16] A.-K. Mueller, M. Labaied, S. H. I. Kappe, K. Matuschewski, Genetically modified *Plasmodium* parasites as a protective experimental malaria vaccine, *Nature* **2005**, 433, 164 - 167
- [17] S. L. Hoffmann, G. M. Subramanian, F. H. Collins, J. C. Venter, *Plasmodium*, human and *Anopheles* genomics and malaria, *Nature* **2002**, 415, 702 - 709
- [18] H. Andersag, Antimalariamittel aus der Gruppe halogensubstituierter Chinolinverbindungen, *Chem. Ber.* **1948**, 81, 499 - 507
- [19] P. M. O'Neill, A. Mukhtar, P. A. Stocks, L. E. Randle, S. Hindley, S. A. Ward, R. C. Storr, J. F. Bickley, I. O'Neil, J. L. Maggs, R. R. Hughes, P. A. Winstanley, P. G. Bray, B. K. Park, Isoquine and related Amodiaquine Analogues: A new generation of improved 4-Aminoquinoline Antimalarials, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 4933 - 4945
- [20] M. D. Taylor, K. R. Anderson, E. W. Badger, Heterocyclic Ring-Analogs of Dihydropyridine Calcium Antagonists, *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, 26, 1353 - 1356
- [21] C. L. Arcus, G. C. Barrett, Reactions of Organic Azides. Part IX. Ring-expansions leading to 2-Phenyl-(iso)quinolo- and -(iso)quinolino-(4',3'-4,5)thiazole and (iso)Quinolono(3',4'-2,3)thiophenen. Attempted Rearrangements of Fluorenone Hydrazone., *J. Chem. Soc.* **1960**, 2098 - 2102
- [22] Y. Kanaoka, K. Itoh, Synthesis of Heterocyclic-Condensed Quinolones by Oxidative Photochemical Cyclisation of Amide Systems, *Synthesis* **1971**, 36
- [23] S. Gronowitz, G. Timari, Some Reactions of Thieno-fused Quinoline N-oxides, *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, 27, 1501 - 1504
- [24] S. Gronowitz, A.-B. Hörnfeldt, Y.-H. Yang, Convenient Syntheses of Phenanthridine-N-Oxide and some Thieno-fused Analogues, *Chemica Scripta* **1986**, 26, 383 - 386

- [25] S. Gronowitz, G. Timari, On the Synthesis of Thieno[3,2-*c*]quinoline *N*-Oxide and Thieno[3,2-*c*]isoquinoline *N*-Oxide. The NMR spectra of the Six Isomeric Thieno-fused Quinoline and Isoquinoline *N*-Oxides, *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, 27, 1127 - 1129
- [26] A. Suzuki, N. Miyaura, Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds, *Chem. Rev.* **1995**, 2457 - 2483
- [27] J. K. Stille, Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen organischer Elektrophile mit Organozinn-Verbindungen, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 504 - 519
- [28] K. Görlitzer, J. Weber, 10*H*-Indolo[3,2-*b*]chinoline, *Arch. Pharm.* **1981**, 314, 852 - 861
- [29] J. H. Burckhalter, F. H. Tendick, E. M. Jones, P. A. Jones, W. F. Holcomb, A. L. Rawlins, Aminoalkylphenols as antimalarials. II. (Heterocyclic-amino)- α -amino-o-cresols. The Synthesis of Camoquine, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1363 - 1373
- [30] J. L. Vennerstrom, W. Y. Ellis, A. L. J. Ager, S. L. Andersen, L. Gerena, W. K. Milhous, Bisquinolines. 1. *N,N*-Bis(7-chloroquinolin-4-yl)alkanediamines with Potential against Chloroquine-Resistant Malaria, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2129 - 2134
- [31] C. Corral, A. Lasso, J. Lissavetzky, A. S. Alvarez-Insúa, A. M. Valdeolmillos, The Behaviour of Vicinal Alkyl Amino thiophenecarboxylates in the Sandmeyer and Schiemann Reactions, *Heterocycles* **1985**, 23, 1431 - 1435
- [32] V. Wittmann, Neues von der Suzuki-Reaktion, *Nachrichten aus der Chemie* **2002**, 50, 1122 - 1127
- [33] C. Amatore, A. Jutand, A. Suarez, Intimate mechanism of oxidative addition to zerovalent palladium complexes in the presence of halide ions and its relevance to the mechanism of palladium-catalyzed nucleophilic substitutions, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9531 - 9541
- [34] C. Savarin, L. S. Liebeskind, Non-basic, room temperature, palladium-catalyzed coupling of aryl and alkenyl iodides with boronic acids mediated by copper(I) thiophene-2-carboxylate (CUTC), *Org. Lett.* **2001**, 1 - 9
- [35] C. Franc, F. Denonne, C. Cuisinier, L. Ghosez, A general synthesis of 2-Formyl-3-Arylpyrroles, *Tetrahedron Letters* **1999**, 40, 4555 - 4558

- [36] M. P. Groziak, A. D. Ganguly, P. D. Robinson, Boron heterocycles bearing a peripheral resemblance to naturally-occurring purines: design, syntheses, structures and properties, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7597
- [37] T. Ishiyama, N. Miyaura, Chemistry of group 13 element-transition metal linkage - the platinum- and palladium-catalyzed reactions of (alkoxo)diborons, *Journal of Organometallic Chemistry* **2000**, 611, 392 - 402
- [38] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*: 5. Auflage, **1995**, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 199
- [39] H. Günther, *NMR-Spektroskopie*: 3. Auflage, **1992**, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 93 - 94
- [40] D. M. Stout, W. L. Matier, C. Barcelon-Yang, R. D. Reynolds, B. S. Brown, Synthesis and antiarrhythmic and parasympatholytic properties of substituted phenols. 1. Heteroarylamine derivatives, *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 808 - 813
- [41] J. Guillon, P. Grellier, M. Labaied, P. Sonnet, J.-M. Léger, R. Déprez-Poulain, I. Forfar-Bares, P. Dallemagne, N. Lemaître, F. Péhourcq, J. Rochette, C. Sergheraert, C. Jarry, Synthesis, Antimalarial activity, and Molecular Modeling of new Pyrrolo[1,2-a]quinoxalines, Bispyrrolo[1,2-a]quin-oxalines, Bispyrido-[3,2-e]pyrrolo[1,2-a]pyrazines and Bispyrrolo[1,2-a]thieno[3,2-e]pyrazines, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1997 - 2009
- [42] M. Takahashi, T. Kuroda, T. Ogiku, H. Ohmizu, K. Kondo, T. Iwasaki, A facile synthesis of highly functionalized unsymmetrical heterobiaryls utilizing the intramolecular Ullmann coupling reaction directed by salicyl alcohol as a template, *Heterocycles* **1993**, 36, 1867 - 1882
- [43] M. Pomerantz, A. S. Amarasekara, H. V. R. Dias, Synthesis and solid-state structures of dimethyl 2,2'-bithiophenedicarboxylates, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6931 - 6937
- [44] S. Gronowitz, V. Vilks, On the preparation of some iodine-substituted thiophenes and bithienyls, *Arkiv för Kemi* **1963**, 21, 191 - 199
- [45] R. N. Gedye, Y. N. Sadana, R. Leger, The electroreduction of halogenated thiophenes, *Can. J. Chem.* **1984**, 63, 2669 - 2672
- [46] E. Sotelo, E. Ravina, Pyridazines. Part 26: Efficient and regioselective Pd-catalyzed arylation of 4-bromo-6-chloro-3-phenylpyridazine, *Synlett* **2002**, 2, 223 - 226

- [47] M. Schiebel, Persönliche Mitteilung, *Technischen Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig, Inst. f. org. Chem., Abteilung Massenspektrometrie*
- [48] P. B. Madrid, J. Sherrill, A. P. Liou, J. L. Weisman, J. L. DeRisi, R. K. Guy, Synthesis of ring-substituted 4-aminoquinolines and evaluation of their antimalarial activities, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, *15*, 1015 - 1018
- [49] G. Consiglio, S. Gronowitz, A.-B. Hörnfeldt, R. Noto, D. Spinelli, Linear free energy *ortho*-Correlations in the thiophene series, *Chemica Scripta* **1980**, *16*, 117 - 121
- [50] A. E. Shinkwin, W. J. D. Whish, M. D. Threadgill, Synthesis of Thiophenecarboxamides, Thieno[3,4-*c*]pyridin-4(5*H*)-ones and Thieno[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones and preliminary evaluation as inhibitors of Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP), *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **1999**, *7*, 297 - 308
- [51] S. W. Wright, D. L. Hagemann, L. D. McClure, Fluoride-mediated boronic acid coupling reactions, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6095 - 6097
- [52] E. Arzel, P. Rocca, F. Marsais, A. Godard, G. Queguiner, Synthesis of β -substituted and α , β -disubstituted δ -carboline using a halogen-dance reaction, *Heterocycles* **1999**, *50*, 215 - 226
- [53] C. Zhang, J. Huang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, Palladium - Imidazol-2-ylidene Complexes as catalysts for facile and efficient *Suzuki* cross-coupling reactions of aryl chlorides with arylboronic acids, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3804 - 3805
- [54] G. W. Parshall, σ -Aryl compounds of Nickel, Palladium and Platinum. Synthesis and bonding studies, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2360 - 2366
- [55] M. K. Loar, J. K. Stille, Mechanisms of 1,1-reductive elimination from palladium: coupling of styrylmethylpalladium complexes, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4174 - 4181
- [56] A. Gillie, J. K. Stille, Mechanisms of 1,1-reductive elimination from palladium, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4933 - 4941
- [57] H. Günther, *NMR-Spektroskopie*: 3. Auflage, **1992**, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 81
- [58] Y. L. Janin, E. Bisagni, Synthesis of some Benzo[*h*]quinoline derivatives, *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 1129 - 1131

- [59] Y.-T. Park, C.-H. Jung, K.-W. Kim, H. S. Kim, Synthesis of 2-Pyridinylbenzoxazole: Mechanism for the intramolecular photosubstitution of the haloarene with the carbonyl oxygen of the amide bond in basic medium, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8546 - 8556
- [60] D. Ferraris, Y.-S. Ko, T. Pahutski, R. P. Ficco, L. Serdyuk, C. Alemu, C. Bradford, T. Chiou, R. Hoover, S. Huang, S. Lautar, S. Liang, Q. Lin, M. X.-C. Lu, M. Mooney, L. Morgan, Y. Qian, S. Tran, L. R. Williams, Q. Y. Wu, J. Zhang, Y. Zou, V. Kalish, Design and synthesis of Poly ADP-ribose Polymerase-1 inhibitors. 2. Biological Evaluation of Aza-5[*H*]-phenanthridin-6-ones as potent, aqueous-soluble compounds for the treatment of ischemic injuries, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3138 - 3151
- [61] P. Björk, J. Malm, A.-B. Hörnfeldt, S. Gronowitz, Synthesis of various substituted benzo[*c*][2,7]naphthyridines and an approach towards the skeleton of meridine. Considerations about the effect of copper(II)oxide, *Heterocycles* **1997**, *44*, 237 - 253
- [62] J. Epszajn, M. W. Plotka, A. Grabowska, Application of organolithium compounds in organic synthesis. Part 19. Synthetic strategies based on aromatic metallation. A concise regiospecific synthesis of 3-halogenated picolinic and isonicotinic acids., *Synthetic Communications* **1997**, *27*, 1075 - 1086
- [63] K. Hoffmann, E. Sury (Ciba Corp.), Alkylpiperidines, US 3153046, **1964**, *Chem. Abstr.*, **1964**, *62*, 36762
- [64] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*: 5. Auflage, **1995**, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 45
- [65] H. Günther, *NMR-Spektroskopie*: 3. Auflage, **1992**, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 196 - 198
- [66] J. Lazaar, A.-S. Rebstock, F. Mongin, A. Godard, F. Trécourt, F. Marsais, G. Quéguiner, Directed lithiation of unprotected pyridinecarboxylic acids: syntheses of halo derivatives, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6723 - 6728
- [67] P. Meier, S. Legraverant, S. Müller, J. Schaub, Synthesis of formylphenylpyridinecarboxylic acids using *Suzuki-Miyaura* coupling reactions, *Synthesis* **2003**, *4*, 551 - 554

- [68] S. L. Gwaltney II., S. J. O'Connor, L. T. J. Nelson, G. M. Sullivan, H. Imade, W. Wang, L. Hasvold, Q. Li, J. Cohen, W.-Z. Gu, S. K. Tahir, J. Bauch, K. Marsh, S.-C. Ng, D. J. Frost, H. Zhang, S. Muchmore, C. G. Jakob, V. Stoll, C. Hutchins, S. H. Rosenberg, H. L. Sham, Aryl tetrahydropyridine inhibitors of farnesyltransferase: Glycine, Phenylalanine and histidine derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003**, 13, 1359 - 1362
- [69] G. Kuschinsky, H. Lüllmann, K. Mohr, *Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*: **1993**, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 13. Auflage, 328 - 331
- [70] F. Clemens, G. Drutkowski, M. Wiese, P. Froberg, The inactivation of lipoxygenase-1 from soybeans by amidrazones, *Biochim. Biophys. Acta* **2001**, 1549, 88 - 98
- [71] G. Dannhardt, H. Ulbrich, In-vitro test system for the evaluation of cyclooxygenase-1 (COX-1) and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors based on a single HPLC run with UV detection using bovine aortic coronary endothelial cells (BAECs), *Inflamm. Res.* **2001**, 50, 262 - 269
- [72] G. W. Carter, P. R. Young, D. H. Albert, J. Bouska, R. Dyer, R. L. Bell, J. B. Summers, D. W. Brooks, 5-Lipoxygenase inhibitory activity of zileuton, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1991**, 256, 929 - 937
- [73] W. Trager, J. B. Jensen, Human Malaria parasites in continuous culture, *Science* **1976**, 193, 673 - 675
- [74] R. E. Desjardins, C. J. Canfield, J. D. Haynes, J. D. Chulay, Quantitative assessment of antimalarial activity in vitro by a semiautomated microdilution technique, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1979**, 16, 710 - 718
- [75] K. Görlitzer, B. Gabriel, P. Froberg, I. Wobst, G. Drutkowski, J. Wiesner, H. Jomaa, Thieno[2,3-c]quinoline - Synthese und biologische Prüfung, *Pharmazie* **2004**, 59, 439 - 442
- [76] T. J. Egan, H. M. Marques, The role of Haem in the activity of Chloroquine and related antimalarial drugs, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 190 - 192, 493 - 517
- [77] R. Buller, M. L. Peterson, Ö. Almarsson, L. Leiserowitz, quinoline binding site on malaria pigment crystal: A rational pathway for antimalaria drug design, *Cryst. Growth Des.* **2002**, 2, 553 - 562
- [78] A. F. G. Slater, A. Cerami, Inhibition by chloroquine of a novel haem polymerase enzyme activity in malaria trophozoites, *Nature* **1992**, 355, 167 - 169

Lebenslauf

Name: Björn Rene Gabriel
Geburtsdatum: 01.08.1974 in Hannover
Personenstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Ausbildung:

| | | |
|---------------------------|---------------|---|
| Schule: | 1980 – 1984 | Grundschule in Hannover-Vinnhorst |
| | 1984 – 1986 | OS Entenfangweg, Hannover |
| | 1986 – 1993 | Gymnasium Lutherschule, Hannover |
| | 05/93 | Allgemeine Hochschulreife |
| Grundwehrdienst: | 07/93 – 06/94 | 2./PzGrenLehrBtl 92 in Munster |
| Studium: | 10/94 – 05/00 | Studium der Pharmazie an der TU Braunschweig |
| | 05/00 | 2. Staatsexamen |
| Pharmaziepraktikum: | 06/00 – 11/00 | Städtisches Krankenhaus Friedrichshafen |
| | 12/00 – 05/01 | Lister Apotheke in Hannover |
| | 06/01 | Approbation zum Apotheker |
| Berufliche Tätigkeit: | 07/01 – 01/03 | Wiss. Hilfskraft an der TU Braunschweig Inst. für Pharm. Chemie |
| | seit 02/03 | Wiss. Mitarbeiter ebenda, Betreuung des Praktikums Pharmazeutische Chemie III, Toxikologie und Arzneimitteluntersuchung |
| Berufliche Weiterbildung: | 06/05 | Fachapotheker für Pharmazeutische Analytik |